

Aus dem Bereich Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Charakteristika und Risikofaktoren einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie bei
Patienten am Universitätsklinikum des Saarlandes, 2012 - 2015**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Sarah Maria Schneider

geboren am: 06.06.1993 in Worms

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Gutachter: PD Dr. med. Dr. phil. Sören Becker

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| Zusammenfassung | 1 |
| Summary | 3 |
| 1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 |
| 1.1.1. Pathogenitätsfaktoren von <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 |
| 1.1.2. Resistenzmechanismen | 5 |
| 1.2. Krankheitsentitäten | 7 |
| 1.2.1. <i>S. aureus</i> - Bakteriämie | 8 |
| 1.2.2. Infektiöse Endokarditis (IE) | 9 |
| 1.3. Risikofaktoren für eine <i>S. aureus</i> - Bakteriämie | 10 |
| 1.4. Diagnostik | 12 |
| 1.5. Therapie | 13 |
| 1.6. Präventionsmaßnahmen | 16 |
| 1.7. Fragestellung und Zielsetzung | 17 |
| 2. Material und Methoden | 19 |
| 2.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung | 19 |
| 2.2. Datenverarbeitung | 21 |
| 2.3. Diagnostik | 24 |
| 3. Ergebnisse | 27 |
| 3.1. Alters- und Geschlechterverteilung | 27 |
| 3.2. Resistenzmuster (MSSA und MRSA) | 28 |
| 3.3. Behandelnde Abteilungen | 30 |
| 3.4. C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) | 33 |
| 3.5. Körperfremde Implantate | 35 |
| 3.6. Komorbiditäten | 37 |

| | |
|--|----|
| 3.7. Focussuche..... | 40 |
| 3.8. Infektionsfocus und Focussanierung..... | 41 |
| 3.9. Weiterer Erregernachweis | 45 |
| 3.10. Komplikationen und Letalität | 47 |
| 4. Diskussion | 54 |
| 4.1. Infektionsfoci und Komorbiditäten | 56 |
| 4.2. Komplikationen und Letalität | 58 |
| 5. Quellen | 67 |
| 6. Danksagungen | 84 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Wachstum von <i>S. aureus</i> -Kolonien auf Blutagar mit β -Hämolysen | 13 |
| Abbildung 2: Diagnostisches Schema | 26 |
| Abbildung 3: Altersverteilung | 27 |
| Abbildung 4: Altersspezifisches Auftreten von MSSA und MRSA | 29 |
| Abbildung 5: Intensität der medizinisch-pflegerischen Behandlungsbedürftigkeit | 32 |
| Abbildung 6: Korrelation zwischen Resistenzmuster und Behandlung | 33 |
| Abbildung 7: Korrelation von CRP-Wert und Alter | 34 |
| Abbildung 8: Anzahl der zeitweiligen oder dauerhaften medizinischen Implantate | 35 |
| Abbildung 9: Katheter-Typus | 36 |
| Abbildung 10: Komorbiditäten bezogen auf die Gruppierung | 38 |
| Abbildung 11: Diabetes mellitus und/oder chronische Niereninsuffizienz | 39 |
| Abbildung 12: Katheter-Typen bei Katheter-assoziiierter Bakteriämie | 43 |
| Abbildung 13: Häufigkeit der Folgeblutkulturen | 45 |
| Abbildung 14: Häufigkeit des wiederholten Erregernachweises | 46 |
| Abbildung 15: Komplikationen | 47 |
| Abbildung 16: Komplikationsrate bei intensiv-stationärer Behandlung | 48 |
| Abbildung 17: Letalität innerhalb von 30, 60 und 90 Tagen | 50 |
| Abbildung 18: Letalitätsrate bei Behandlung auf der Intensivstation | 51 |
| Abbildung 19: Letalität in Abhängigkeit vom Resistenzmuster des Erregers | 52 |
| Abbildung 20: 30-Tages-Letalität in Abhängigkeit von Focusidentifikation | 53 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Pathogenitätsfaktoren von <i>S. aureus</i> | 4 |
| Tabelle 2: Risikofaktoren einer <i>S. aureus</i> - Bakteriämie..... | 11 |
| Tabelle 3: Diagnostische Methoden zur Detektion einer <i>S. aureus</i> - Bakteriämie..... | 12 |
| Tabelle 4: Therapieempfehlungen bei Erkrankungen durch <i>S. aureus</i> | 14 |
| Tabelle 5: Mit M/LAB und SAP erhobene Basisdaten | 19 |
| Tabelle 6: Einteilung der Komorbiditäten | 21 |
| Tabelle 7: Parameter der Datenerhebung..... | 24 |
| Tabelle 8: Anteil der MSSA- und MRSA- Patienten von 2012-2015 | 28 |
| Tabelle 9: Übersicht über die behandelnden Abteilungen 2012-2015 | 31 |
| Tabelle 10: Aufstellung der Fremdkörper..... | 36 |
| Tabelle 11: Komorbiditäten..... | 38 |
| Tabelle 12: Häufigkeit des Einsatzes von TTE und TEE | 40 |
| Tabelle 13: Infektionsfokus..... | 42 |
| Tabelle 14: Katheter-assoziierte Bakteriämie mit möglichen Risikofaktoren | 44 |
| Tabelle 15: Letalität in Abhängigkeit vom Resistenzmuster des Erregers | 52 |
| Tabelle 16: Vergleich von Studien in Bezug auf den Infektionsfokus..... | 56 |
| Tabelle 17: Vergleich von Studien bezüglich der Letalität von MSSA und MRSA..... | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| 18F-FDG-PET/CT: | 18-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie |
| 95%-KI: | 95%-Konfidenzintervall |
| AIHA: | Autoimmunhämolytische Anämie |
| ARDS: | Acute respiratory distress syndrome |
| BK: | Blutkultur |
| COPD: | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CRP: | C-reaktives Protein |
| CT: | Computertomographie |
| CVID: | Common variable immune deficiency |
| DNA: | Desoxyribonukleinsäure |
| DTP: | Differential Time to Positivity |
| ET: | Exfoliatintoxine |
| Fc-Fragment: | Konstante Region eines Antikörpers |
| FK: | Fremdkörper |
| GOT: | Glutamat-Oxalat-Transaminase |
| GPT: | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HWI: | Harnwegsinfekt |
| IMC-Station: | Intermediate Care-Station |
| IMMH: | Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene |
| ITP: | Idiopathisch thrombozytopenische Purpura |
| KHK: | Koronare Herzkrankheit |
| KIS: | Krankenhausinformationssystem |
| KONS: | Koagulase-negative Staphylokokken |
| LIS: | Laborinformationssystem |
| MALDI-TOF-MS: | Matrix-assisted laser desorption/ionisation - time of flight - Massenspektrometrie |
| MOV: | Multiorganversagen |
| MRSA: | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> |
| MS: | Multiple Sklerose |
| MSCRAMM: | Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules |
| MSSA: | Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i> |

| | |
|---------|---|
| OR: | Odds ratio |
| OSAS: | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom |
| PH: | Pulmonale Hypertonie |
| pAVK: | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PBP2a: | Penicillin-bindendes Protein 2a |
| PCT: | Procalcitonin |
| PIA: | Polysaccharide intracellular adhesin |
| PVK: | Peripher-venöser Katheter |
| PVL: | Panton-Valentine-Leukozidin |
| SE: | Staphylokokken-Enterotoxin |
| SIRS: | Systemic inflammatory response syndrome |
| SSCmec: | <i>Staphylococcus</i> cassette chromosome mec |
| SSSS: | Staphylococcal Scalded Skin Syndrome |
| TEE: | Transösophageale Echokardiographie |
| TSS: | Toxic Shock Syndrome |
| TSST-1: | Toxic Shock Syndrome Toxin 1 |
| TTE: | Transthorakale Echokardiographie |
| UKS: | Universitätsklinikum des Saarlandes |
| VHF: | Vorhofflimmern |
| ZNS: | Zentrales Nervensystem |
| ZVK: | Zentralvenöser Katheter |

Zusammenfassung

Bakteriämien mit dem Erreger *Staphylococcus aureus* sind mit einer hohen Letalität und Morbidität verbunden und gehören zu den wichtigsten infektiologischen Krankheitsbildern.

Für eine verbesserte Prävention sowie eine frühzeitige Diagnostik und Therapie ist es essenziell, entscheidende Risikofaktoren zu identifizieren und deren Einfluss auf den Verlauf einer Bakteriämie durch *S. aureus* zu beschreiben. Eine solche Charakterisierung stellt das Hauptziel dieser Arbeit dar. Hierfür wurden die Patientenakten von 467 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015 am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt und bei denen während des stationären Aufenthaltes eine *S. aureus* - Bakteriämie diagnostiziert wurde, retrospektiv hinsichtlich des Vorhandenseins klinischer Risikofaktoren untersucht.

Eingeschlossen wurden 302 männliche und 165 weibliche Patienten (64,7% vs. 35,3%) im Alter zwischen 1 Monat und 95 Jahren (mittleres Alter $65,5 \pm 17,3$ Jahre). In 84,8% der Fälle lag eine Infektion mit einem Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) vor, während 15,2% der Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA)-Stämme bedingt waren. Im Studienzeitraum sank der Anteil von MRSA-Bakteriämien an allen Blutstrominfektionen durch *S. aureus* deutlich von 21,6% im Jahr 2012 auf 10,0% im Jahr 2015.

Als häufigste Quellen (Foci) der *S. aureus* - Bakteriämien wurden intravaskuläre Katheter (23,1%) identifiziert, wobei es sich zumeist um zentrale Venenkatheter (ZVK) handelte. In 28,9% der Fälle blieb der Infektionsfokus unbekannt. Bei 39,9% der Patienten wurde eine leitliniengerechte Echokardiographie zum Ausschluss einer infektiösen Endokarditis durchgeführt.

Während es bezogen auf das Gesamtkollektiv keinen Hinweis auf Diabetes mellitus und eine chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome gab, konnte bei Patienten mit Katheter-assoziiierter Bakteriämie dann eine erhöhte Komplikationsrate festgestellt werden, wenn zugleich eine chronische Niereninsuffizienz bestand ($p=0,016$).

Die Wahrscheinlichkeit, eine intensivmedizinische Betreuung zu benötigen, war bei Patienten mit MRSA-Isolat in der Blutkultur erhöht ($OR=2,314$; 95%-KI=1,365-3,924) und auch die Letalität während des stationären Aufenthaltes zeigte sich signifikant erhöht ($p<0,001$).

Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, waren zum Zeitpunkt der Aufnahme signifikant älter als überlebende Patienten (71,38 Jahre vs. 63,62 Jahre; $p<0,001$). Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts feststellen ($p=0,200$).

Konnte der Infektionsfokus nicht identifiziert werden, so stellte dies ein erhöhtes Risiko für ein Versterben innerhalb von 30 Tagen dar ($OR=1,911$; 95%-KI=1,189-3,073).

Die vorliegende Arbeit unterstreicht daher anhand der Analyse eines großen Patientenkollektivs die Notwendigkeit, Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie einer detaillierten Diagnostik

zuzuführen, um den Infektionsfocus sowie begleitend vorliegende Risikofaktoren und Komorbiditäten frühzeitig zu erkennen, sodass durch eine adäquate Therapie eine Reduktion der hohen Letalität bei diesem Krankheitsbild ermöglicht wird.

Summary

Bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* are one of the most important and clinically challenging infections. Mortality remains high, and there is an urgent need to improve our knowledge pertaining to prevention, modifiable risk factors and enhanced clinical management options.

It was the major goal of the current thesis to characterize major risk factors influencing on the course and outcome of *S. aureus* bacteraemia in a large patient population from one single center. Hence, 467 health records stemming from patients treated at the “Universitätsklinikum des Saarlandes” (Saarland University Medical Center, UKS) between 1 January 2012 and 31 December 2015 were analyzed retrospectively.

The study cohort comprised 302 males and 165 females (64,7% vs. 35,3%) aged between 1 month and 95 years (mean age $65,5 \pm 17,3$ years).

84,8% of the cases were caused by methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), while 15,2% were caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Compared to the total amount of bloodstream infections, the rate of patients with MRSA bacteraemia decreased clearly from 21,6% (2012) to 10,0% (2015) during the study period. The most frequent focus of infection were intravascular devices (23,1%) and relating to catheter-associated cases; the most frequent origin of infection were central venous catheters. In 28,9% no focus could be identified. In 39,9% of all patients a transthoracic echocardiography and/or transesophageal echocardiography was carried out to exclude endocarditis. In the whole study cohort, diabetes mellitus and chronic renal insufficiency could not be verified as an independent risk factor for a worse outcome. However, in the subgroup of the catheter-associated cases, patients suffering from chronic renal failure had a higher rate of complications ($p=0,016$).

The probability to require admission to the intensive care unit was 1,8-fold higher in patients who had MRSA in their blood culture (OR=2,314; 95%-KI=1,365-3,924). Additionally, patients suffered from a higher mortality during their initial hospitalization ($p<0,001$).

The patients who died during their stay were older than the ones who survived (71,38 years vs. 63,62 years; $p<0,001$), but there was no statistical significance between mortality and sex ($p=0,200$).

If the focus remained unidentified, the probability to die within 30 days after onset of the infection was 1,9-fold higher than in patients with a clearly identified cause of the *S. aureus* bacteraemia (OR=1,911; 95%-KI=1,189-3,073).

This retrospective analysis of a large cohort emphasizes the need for in-depth clinical diagnostics to identify the focus of infection as well as concomitant risk factors and comorbidities. Adequate diagnostics and targeted treatment are the key to reduce the mortality rate in *S. aureus* bacteraemia.

Einleitung

1.1 *Staphylococcus aureus*

Bei *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) handelt es sich um einen weltweit verbreiteten gram-positiven, kokkenförmigen, bakteriellen Infektionserreger von großer humanpathogener Bedeutung. Er kolonisiert bis zu 30% der gesunden Normalbevölkerung und ist i.d.R. durch Kontaktinfektion übertragbar (4, 58, 164). Bevorzugte Besiedlungsgebiete sind die Haut und Schleimhäute, insbesondere der Naso- und Oropharyngealtrakt (58, 87).

Die Bezeichnung *Staphylococcus* leitet sich von dem altgriechischen Wort „*staphyle*“ (deutsch: Traube) ab, während das lateinische Wort „*aureus*“ „golden“ bedeutet. Die Bezeichnung bezieht sich auf die traubenförmige Zusammenlagerung im mikroskopischen Präparat und die goldene Färbung der Kolonien auf kulturellen Nährmedien (98, 117, 135). Die Namensgebung wurde 1880 von Alexander Ogston maßgeblich geprägt, der *S. aureus* im Eiter eines Kniegelenksabszesses analysierte (98).

Zusammen mit zahlreichen anderen Spezies bildet dieser Erreger die Gruppe der *Staphylococcaceae* (Familie der *Micrococcaceae*).

Durch die Eigenschaft der Bildung von freier Koagulase unterscheidet sich *S. aureus* von zahlreichen weiteren, zumeist fakultativ humanpathogenen Staphylokokken-Spezies, die i.d.R. zur Normalflora der Haut gezählt werden und zusammenfassend als Koagulase-negative Staphylokokken (KONS) bezeichnet werden (127).

1.1.1. Pathogenitätsfaktoren von *Staphylococcus aureus*

Die große klinische Bedeutung von *S. aureus* erklärt sich u.a. dadurch, dass dieses Bakterium eine Vielzahl an Pathogenitätsfaktoren aufweisen kann, von denen die bedeutsamsten in Tab. 1 kurz dargestellt werden.

Tabelle 1: Pathogenitätsfaktoren von *S. aureus*

| Pathogenitätsfaktor | Funktion |
|----------------------------|--|
| Clumping factor (104, 145) | Fibrinogen-Rezeptor, ermöglicht Ausbreitung im Gewebe |
| Protein A (17, 42) | Bindung der konstanten Regionen (<i>Fc</i> -Fragmenten) von Immunglobulinen, Schutz vor Phagozytose/Opsonierung |

| Pathogenitätsfaktor | Funktion |
|---|--|
| Koagulase (42, 88) | Bildung einer Fibrinkapsel durch Bindung an Prothrombin (Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin) |
| Staphylokinase, DNase, Lipase, Hyaluronidase (9, 14, 21) | Ausbreitung im Gewebe |
| Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) (32, 35, 54, 56, 109, 122, 147, 156, 167) | Porenbildung in der Zellwand von Granulozyten und Makrophagen, meist bei ambulant erworbenen MRSA-Stämmen |
| α -, β -, γ -, δ -Hämolysin (7, 35, 50, 57, 147) | Gewebeschädigung und Zerstörung von Erythrozyten und Phagozyten |
| Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) (13, 26, 35, 38, 123, 142, 146) | Auslöser des toxischen Schock-Syndroms (TSS), Anregung von Makrophagen zur IL-1- und Monozyten zur TNF- α -Produktion |
| Staphylokokken-Enterotoxine (SE) (5, 13, 26, 35, 146) | Auslöser einer Nahrungsmittelintoxikation, verursachen Diarrhoe und Erbrechen mit Beginn der Symptomatik 2-5 Stunden nach Aufnahme |
| Exfoliatine A und B (13, 26, 35, 106, 112, 146) | Auslöser des Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndroms (SSSS) |

1.1.2. Resistenzmechanismen

Seit den 1940er Jahren werden vermehrt Penicillinase-bildende *S. aureus*-Stämme isoliert (85). Die Penicillinase ist in der Lage, die Amidbindung des β -Lactam-Ringes in Antibiotika zu hydrolysieren und dem Bakterium somit einen Resistenzmechanismus gegenüber Penicillin G und den meisten seiner Derivate zu ermöglichen (53, 91). In der Regel sind *S. aureus*-Stämme mit einer Resistenz gegen β -Lactamase-empfindliche Penicilline jedoch sensibel gegenüber β -Lactamase-festen Penicillinen wie z.B. Methicillin und Flucloxacillin. Diese sensiblen Isolate werden als „Methicillin-sensibel“ (MSSA) bezeichnet, während Isolate mit entsprechender Resistenz als „Methicillin-resistent“ (MRSA) klassifiziert werden (137).

Bei MRSA-Stämmen findet sich ein weiterer Resistenzmechanismus. Einige Stämme bilden ein Gen-Homolog, welches als *mecA*-Gen oder *mecC*-Gen klassifiziert wurde (73). Dadurch sind sie in der Lage, ein verändertes Penicillin-bindendes Protein (*PBP2a*) zu produzieren, welches vor der Wirkung von β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine der 1. – 4. Generation, Monobactame, Carbapeneme) schützt. Diese können nicht an das veränderte Protein binden und die bakterielle Zellwandsynthese kann somit ungehindert weitergeführt werden (23, 33, 64, 137).

Alternativen stellen die MRSA-wirksamen Cephalosporine Ceftarolin (55, 67) und Ceftobiprol (126) dar, wobei für Ceftobiprol höhere Ansprechraten (86,2% vs. 96,5%) dokumentiert werden konnten. MSSA fehlt dieses *mecA*- oder *mecC*-Gen, welches sich innerhalb eines mobilen genetischen Elementes befindet, das man „*Staphylococcus cassette chromosome mec* (SSC*mec*)“ nennt (33, 72, 74, 82, 137).

Häufig weisen MRSA-Stämme nicht nur eine Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika auf, sondern sind auch gegen andere Antibiotikaklassen wie beispielsweise Chinolone oder Makrolide resistent (137). Dies schränkt die Behandlungsmöglichkeiten erheblich ein (137).

Des Weiteren besitzt *S. aureus* die Fähigkeit sich an Oberflächen anzuheften. Hierbei wird zwischen inerten, wie beispielsweise medizinischen Implantaten, und biologischen Oberflächen, wie im Falle einer Nativklappen-Endokarditis, unterschieden (3). Die Oberflächenanheftung wird vor allem durch sogenannte MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) wie dem Fibronectin-bindenden Protein A, dem Fibrinogen-bindenden Protein und dem Clumpingfactor ermöglicht (43, 63, 119).

Nach Besiedlung einer Oberfläche ist *S. aureus* zudem in der Lage einen Biofilm zu bilden. Unter einem Biofilm versteht man die Zusammenlagerung von bakteriellen Zellen in einer selbst produzierten Polysaccharid-Matrix, die fest an eine Oberfläche gebunden ist (134). Der Biofilm bildet ein ideales Medium für das Wachstum von *S. aureus*, da es einen Schutz vor Antibiotika darstellt. Diese können den Biofilm oftmals nicht vollständig penetrieren, da die Polysaccharide in der Matrix die Diffusion der Antibiotika verlangsamen oder diese sogar in den äußeren Schichten bereits inaktivieren (3, 31, 119).

Das intrazelluläre Polysaccharid Adhesin (PIA) ist außerdem dazu in der Lage eine Phagozytose durch neutrophile Lymphozyten des Immunsystems zu unterbinden (119, 158).

Zusätzlich wachsen die in einem Biofilm lebenden Bakterien aufgrund einer Sauerstoffrestriktion in den tieferen Schichten langsamer. Durch das verlangsamte Wachstum sind sie generell weniger sensibel gegenüber Antibiotika (31).

1.2. Krankheitsentitäten

Bei Staphylokokken-Erkrankungen kann man generell lokalisierte Infektionen [1], die oberflächlich-eitrig oder tief-invasiv verlaufen können; Endokarditiden [2] und andere systemisch wirksame Infektionen; sowie Toxin-bedingte Syndrome [3] wie beispielsweise das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS), das toxische Schock-Syndrom (TSS) oder die Nahrungsmittelintoxikationen unterscheiden (40, 137). Trotz der Tatsache, dass *S. aureus* vorwiegend lokal-eitrige Infektionen hervorruft, stellt dieses Bakterium auch einen der wichtigsten Sepsis-Erreger dar (51, 94, 105).

Bei Infektionen der Haut und Schleimhäute kann zwischen eher oberflächlichen Entitäten wie Furunkeln, Karbunkeln und Impetigo contagiosa sowie invasiven Infektionen wie der Phlegmone oder Abszessformationen bis hin zur nekrotisierenden Faszitis unterschieden werden (2, 24, 49, 109, 139).

Eine Bakteriurie ist für *S. aureus* zwar relativ untypisch, kann jedoch gelegentlich bei Vorhandensein eines Blasenkatheters oder nach chirurgischen Eingriffen am Urogenitaltrakt auftreten (62).

Toxin-bedingte Erkrankungen gliedern sich in das SSSS, welches durch Blasen der Haut aufgrund einer Spaltbildung in der Epidermis charakterisiert ist, und das TSS, welches v.a. junge Frauen durch die Benutzung von Tampons betrifft (34, 106, 118, 142, 152).

Meningitiden treten gehäuft hämatogen induziert im Rahmen von Operationen oder auch spontan auf (75, 128). Findet sich bei *S. aureus* der Virulenzfaktor Panton-Valentine-Leukoizidin (PVL), so besteht die Gefahr eines schwerwiegenderen Verlaufs von Haut- und Weichteilinfektionen wie Abszessen, Furunkeln, Karbunkeln und Wundinfektionen (141). Dies macht häufig eine intensivisierte chirurgische Intervention notwendig (141). Außerdem besteht eine Assoziation zwischen PVL und der Entwicklung einer seltenen „nekrotisierenden Pneumonie“, welche aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes häufig einen verlängerten Krankenhausaufenthalt notwendig macht (54, 141). Weitere mit PVL assoziierte Krankheitsbilder sind muskuloskelettale Erkrankungen wie (Pyo-)Myositiden, Knochen- und Gelenkinfektionen, sowie eine „nekrotisierende Fasciitis“ und Bakteriämien, bei denen es jedoch, verglichen mit Infektionen eines PVL-negativen *S. aureus*-Stammes, keine Indizien für ein schlechteres Outcome gibt (37, 109, 121, 141).

Darüber hinaus ist *S. aureus* die häufigste Ursache für mikrobiell bedingte Osteomyelitiden und Spondylodiscitiden. Sie entstehen ebenso wie Gelenkinfektionen meist durch hämatogene Streuung (8, 29, 113, 143).

1.2.1. *S. aureus* - Bakteriämie

S. aureus spielt eine große Rolle als Auslöser von Bakteriämien (51, 94, 105). Man kann verschiedene Ausprägungsgrade einer Bakteriämie anhand spezieller Kriterien zur Diagnosestellung unterscheiden (15, 97). Darunter fallen das „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), die Sepsis und die schwere Sepsis (97).

Zu den häufigen Foci gehören penetrierende Fremdkörper im Sinne von Gefäßkathetern (41, 144), Knochen- und Gelenksinfektionen (96), sowie Hautinfektionen (66, 94, 144) und Pneumonien (41, 94, 144). In ca. 25% der Fälle kann jedoch kein Focus eruiert werden (153).

Es kann zwischen einer im Gesundheitssystem erworbenen und einer ambulant erworbenen *S. aureus* - Bakteriämie unterschieden werden. Unter ersterer versteht man eine Bakteriämie, die mit einem Aufenthalt in einem Krankenhaus oder einer Pflegeeinrichtung assoziiert ist, während bei einer ambulant erworbenen *S. aureus* - Bakteriämie dieser Zusammenhang fehlt (70). Zusätzlich kann man eine *S. aureus* - Bakteriämie in komplizierte und unkomplizierte Verläufe unterteilen. Risikofaktoren für einen komplizierenden Verlauf sind u.a. eine ambulant erworbene *S. aureus* - Bakteriämie, eine stattgehabte chirurgische Behandlung, höheres Alter und das Vorhandensein eines endovaskulären Fremdkörpers oder einer Gelenkprothese (46, 99). Ebenso zählen dazu eine positive Folgeblutkultur oder eine tiefsitzende Infektion als Ursache der Bakteriämie (z.B. Endokarditis, Osteomyelitis) (46, 99).

Der Goldstandard in der Bakteriämie-Diagnostik sind Blutkulturen (BK), wobei hier die separate Abnahme von zwei bis drei BK-Paaren während einer Fieberperiode den Standard darstellt (131, 161, 162). Damit kann frühzeitig eine an den Erreger angepasste Antibiotikatherapie erfolgen (18). Eine BK besteht in der Regel aus einem Flaschenpärchen, das aus einer aeroben und einer anaeroben Flasche besteht (140). Die alleinige Abnahme einer BK ist in keinem Fall zum Ausschluss einer Sepsis ausreichend (18). Des Weiteren sollten mindestens zwei BKs vor Beginn der antimikrobiellen Therapie und direkt nach Auftreten der ersten Sepsis-Symptome, z.B. Schüttelfrost, beimpft werden (18, 140). Bei bereits begonnener Therapie ist eine Therapiepause zu erwägen (18).

Zudem ist es ratsam, innerhalb von 72 Stunden nach Therapiebeginn weitere Folgeblutkulturen zur Therapiekontrolle abzunehmen (96).

Bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Sepsis können durch die „Differential Time to Positivity“ (DTP) Hinweise auf den Infektionsfokus (Katheter) erzielt werden (10). Hierzu werden jeweils zeitgleich BKs aus dem verdächtigen Katheter und einer peripheren Vene entnommen. Im Verlauf wird dann die Zeit bestimmt, bis sich in beiden Proben ein Wachstum zeigt. Sollte die Probe, die aus dem Katheter entnommen wurde, früher positiv werden als die Probe aus der peripheren Vene, ist dies als Hinweis auf eine Katheter-assoziierte Infektion zu werten (10). Zur diagnostischen Beurteilung wurde in Studien ein Zeitunterschied von mindestens 2 Stunden ermittelt. Zusätzlich sollten bei Entfernung des Katheters semiquantitative Kulturen

der Katheter-Spitze angelegt werden (22, 36, 151). Entscheidende therapeutische Maßnahmen sind die sofortige Entfernung des Katheters und eine gezielte antibiotische Therapie (116).

1.2.2. Infektiöse Endokarditis (IE)

Auf dem Boden einer Bakteriämie kann sich bei Besiedlung der Herzklappen eine Endokarditis (Herzklappenentzündung) entwickeln, die schwer zu diagnostizieren ist, sich klinisch mannigfaltig darstellen kann und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist. *S. aureus* stellt heute den häufigsten Erreger einer ambulant erworbenen Endokarditis dar. Zur klinischen Diagnosesicherung können die sogenannten Duke-Kriterien verwendet werden (48, 61). Diese werden in Major- und Minor-Kriterien unterteilt. Als Major-Kriterium gilt entweder ein kultureller Nachweis typischer, eine Endokarditis verursachender Erreger, der aus zwei separaten BKs erworben wurde oder eine endokardiale Beteiligung, welche in einer Echokardiographie, einer kardialen Computertomographie (CT) oder einer 18-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/CT (18F-FDG-PET/CT) nachgewiesen wurde (48, 61). Die Minorkriterien beinhalten u.a. prädisponierende Herzfehler oder intravenösen Drogenmissbrauch, Fieber > 38 °C, immunologische Erscheinungen, septische Embolien sowie positive BKs, die nicht den Hauptkriterien entsprechen oder einen für eine Endokarditis untypischen Erreger zeigen (48, 61). Beim Vorliegen von zwei Hauptkriterien, einem Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder 5 Nebenkriterien gilt eine Endokarditis als gesichert (48, 61).

Bei Verdacht auf eine Endokarditis sollten mindestens drei BK im Abstand von 10 Minuten und einem Volumen von 10ml abgenommen werden (60). Darüber hinaus sollte eine bildgebende Diagnostik in Form einer transthorakalen (TTE) oder einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) zum Nachweis von Klappenvegetationen erfolgen (61). Sind die Schallbedingungen gut und der Befund unauffällig, kann gemäß den aktuellen Leitlinien eine TTE unter Umständen ausreichend sein. Ist jedoch eine TTE nicht eindeutig beurteilen, so sollte aufgrund einer höheren Sensitivität dringend auch eine TEE durchgeführt werden (45, 61, 65, 120, 129, 137).

1.3. Risikofaktoren für eine *S. aureus* - Bakteriämie

Die möglichen Risikofaktoren für eine Bakteriämie sind breit gefächert. Tab. 2 gibt eine Übersicht über wichtige zu berücksichtigende Risikofaktoren.

Grundsätzlich ähneln die Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung bzw. -Infektion denen einer Infektion mit einem MSSA. Mit steigendem Alter erhöht sich sowohl das Risiko für eine MSSA- als auch für eine MRSA-Bakteriämie (71, 86, 94). Ebenso ist das männliche Geschlecht gehäuft von einer *S. aureus* - Bakteriämie betroffen (71, 86, 94). Oftmals weisen die Patienten zudem signifikante chronische Erkrankungen auf. Dazu zählt u.a. eine Immunsuppression, die durch HIV (93, 94, 115) oder eine Organtransplantation mit nachfolgender medikamentöser Immunsuppression ausgelöst sein kann (94). Auch Diabetes mellitus (25, 94, 169), eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (25, 44, 94, 124, 159) und Malignome (83, 94) spielen eine Rolle. Bei Malignomen ist vor allem von Bedeutung, dass hier u.U. Chemotherapeutika eingesetzt werden, die zu einer Neutropenie führen können (83, 131). Ist der Patient entweder bereits mit *S. aureus* besiedelt oder findet eine nosokomiale Übertragung statt, kann es zu einer invasiven Infektion mit dem Bakterium kommen (52, 83). Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz stellt vor allem durch Zugänge in Form von Kathetern oder einem Peritonealdialyse-Katheter einen Risikofaktor dar, die auch oft als Focus eruiert werden können (159). Hier ist *S. aureus* der am häufigsten detektierte Keim. Patienten, deren Haut ihre Barrierefunktion (z.B. durch Verbrennungen) verloren hat, sind ebenfalls gefährdet, da hier die Mikroorganismen leichter eindringen können (131). Auch der Einsatz von venösen Katheter-Systemen bzw. die intravenöse Gabe von Medikamenten spielen eine große Rolle als Risikofaktor (41, 131, 155). Ebenso prädisponieren penetrierende Fremdkörper in Form von Shunts, Gefäß- oder Urinkathetern für eine Bakteriämie (19, 41, 44). Weitere Risikofaktoren sind eine stattgehabte antibiotische Therapie (25, 123, 166), eine intensiv-medizinische Behandlung (52, 124) und ein Langzeit-Klinikaufenthalt (25, 52).

Zacharioudakis et al. beschreiben in einer Metaanalyse von Studien zur MRSA-Bakteriämie bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine vorherige MRSA-Besiedlung als Risikofaktor (168).

Tabelle 2: Risikofaktoren einer *S. aureus* - Bakteriämie

| Risikofaktor allgemein | nähere Erläuterung |
|---|--|
| Chronische Erkrankungen und Immunschwäche-Syndrome | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus (94, 169) • Zustand nach Organtransplantation (94) • HIV-Infektion (93, 94) • dialysepflichtige Niereninsuffizienz (94, 159) • Malignome (94) |
| Störung der Barriere-Funktion der Haut | <ul style="list-style-type: none"> • Zustand nach Verbrennung (131) • intravaskuläre Katheter-Systeme (41, 131, 155) • intravenöse Medikamentengabe (41, 131, 155) |
| Risikofaktoren für eine Besiedlung mit <i>S. aureus</i> | <ul style="list-style-type: none"> • erfolgte antibiotische Therapie (25, 52, 124, 166) • intensiv-medizinische Behandlung (52, 124) • Langzeit-Klinik-Aufenthalt (v.a. Risiko für MRSA) (52) |
| Risikofaktoren für invasive Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • penetrierende Fremdkörper (19, 41, 44) • hohes Alter (71, 86, 94) • dialysepflichtige Niereninsuffizienz (94, 159) • Neutropenie (83, 115) • männliches Geschlecht (71, 86, 94) • Diabetes mellitus (94, 169) |

1.4. Diagnostik

Für die Diagnostik stehen verschiedenste Nachweismethoden zur Verfügung. Die Untersuchungsmaterialien sind je nach Art und Lokalisation des Krankheitsprozesses zu wählen. Es eignen sich Abstriche, Flüssigkeiten wie Eiter, Sputum, Liquor cerebrospinalis, sowie Blut, Endoprothesen-Anteile, Katheter-Spitzen und Gewebsmaterialien.

Die wichtigsten diagnostischen Methoden sind in Tab. 3 dargestellt.

Tabelle 3: Diagnostische Methoden und jeweilige Charakteristika zur Detektion einer *S. aureus* - Bakteriämie

| Diagnostische Maßnahme | Funktion |
|------------------------------|---|
| Mikroskopie | <ul style="list-style-type: none">• grampositiver, unbeweglicher Erreger• Anordnung in Paaren, Tetraden, kurzen Ketten oder traubenartigen Clustern• Durchmesser 0,5 bis 1,5 µm (1, 59) |
| Kulturelle Anzucht | <ul style="list-style-type: none">• Anzucht auf Blutagar (132)• mittelgroße, gelb-goldene Kolonien (12)• β-Hämolyse |
| Biochemische Differenzierung | <ul style="list-style-type: none">• <u>„Röhrchenkoagulasetest“</u>: Mischung von in NaCl-Lösung befindlichen <i>S. aureus</i> mit einem vom Kaninchen stammenden EDTA-Plasma mit anschließender Inkubation → Gerinnsel-Bildung bei Koagulase-positiven Bakterien (103)• <u>Protein A und „Clumping factor“-Test</u> (125)• <u>Häm- und Latexagglutinationstest</u> (60) |
| Physikalische Methoden | <ul style="list-style-type: none">• <u>MALDI-TOF-MS</u> (27, 69) (<i>matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry</i>) Durch Verdampfen des Analysats unter „Laserbeschuss“ und anschließender Flugzeitmessung im elektrischen Feld entsteht ein für den Erreger charakteristisches Spektrum → Identifizierung des Keims über Analyse des Spektrums in interner Datenbank |

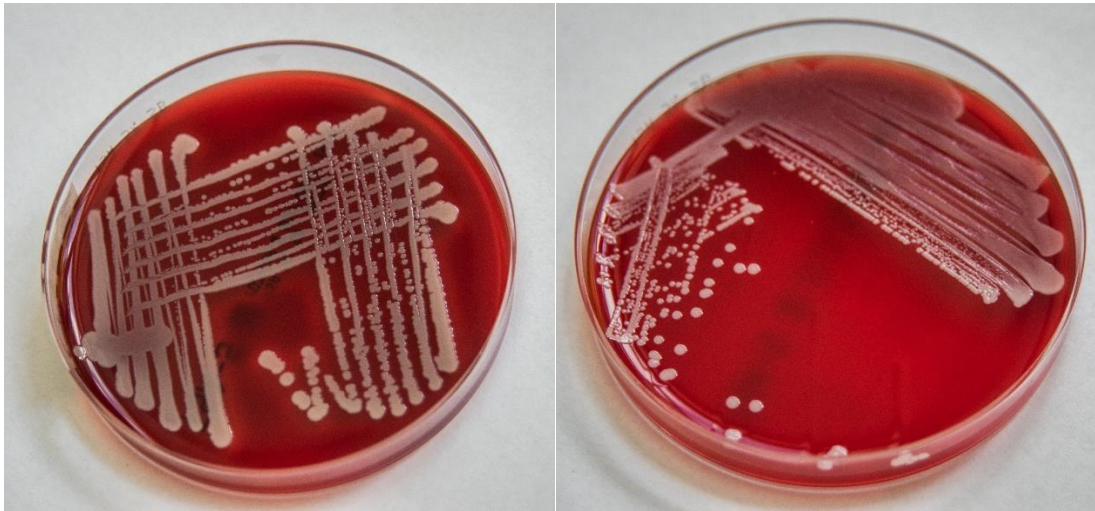


Abbildung 1: Wachstum von *S. aureus*-Kolonien auf Blutagar mit β -Hämolyse

1.5. Therapie

Prinzipiell sollte eine Empfindlichkeitstestung (Antibiogramm) durchgeführt werden, um die Wirksamkeit der Antibiose sicherzustellen. Bildet der vorliegende *S. aureus*-Stamm eine Penicillinase aus, ist es möglich, die Wirkung dieses Enzym durch Zuhilfenahme „Penicillinase-fester“ β -Laktame wie Flucloxacillin oder dem Erstgeneration-Cephalosporin Cefazolin zu behandeln. Breiter wirksame β -Lactamase-Inhibitoren wie Clavulansäure oder Tazobactam können in Kombination mit β -Laktam-Antibiotika ebenfalls eingesetzt werden (149). Bei MRSA-Infektionen ist das Spektrum an möglichen Antibiotika deutlich eingeschränkter. Hier können Glykopeptide (z.B. Vancomycin), Linezolid, Daptomycin, Ceftarolin oder Ceftobiprol zum Einsatz kommen, jedoch besteht eine Resistenz gegenüber den meisten β -Laktam-Antibiotika sowie weiteren Substanzklassen.

Tab. 4 gibt einen Überblick über die gängigen Therapien von durch *S. aureus* verursachten Erkrankungen.

Tabelle 4: Therapieempfehlungen bei Erkrankungen durch *S. aureus*

| Erkrankung | 1. Wahl | Alternativ |
|---|---|--|
| Nasale Besiedlung (11, 165) | Mupirocin-Chlorhexidin-Salbe (keine systemische antibiotische Therapie) | Desinfektion mit Octenidin |
| Furunkel/Karbunkel (139) | „Manipulationsverbot“, lokal desinfizierende/antibiotische Therapie | systemisch: Cefalexin, Flucloxacillin <i>oder</i> Clindamycin |
| Impetigo contagiosa (139) | Lokaltherapie: Fusidinsäure <i>plus</i> antiseptische Therapie Systemisch: Cefalexin | Bei Allergie: Clindamycin (Lincosamid) <i>oder</i> Erythromycin (Makro- lid) |
| Phlegmone (139) | begrenzt: Clindamycin ggf. parenteral Flucloxacillin <i>oder</i> Cefazolin bei zunehmen- der Schwere der Erkrankung | kompliziert: parenterale Gabe von Flucloxacillin, Cefazolin <i>oder</i> einem 2. Gruppen-Cephalosporin |
| Schwere Weichgewebe- infektionen (99, 139) | radikales chirurgisches Debridement MSSA: Acylaminopenicillin/ Betalactamase-Inhibitor <i>oder</i> Carbapenem <i>plus</i> Clindamycin | radikales chirurgisches Debridement MRSA: Linezolid, Clindamycin <i>oder</i> Tetracykline |
| Osteomyelitis (16, 99) | MSSA: Flucloxacillin MRSA: Vancomycin | MSSA: Clindamycin (Bei Persistenz der Symp- tome: <i>plus</i> Rifampicin) MRSA: Daptomycin <i>oder</i> Teicoplanin |
| Endokarditis (61) | Nativklappe: • MSSA: Flucloxacillin • bei Penicillin-Allergie/MRSA: Vancomycin (4-6 Wochen) | Nativklappe: • MSSA: Cotrimoxazol <i>plus</i> Clindamycin • bei Penicillin-Allergie: Cefazolin erwägen • bei MRSA: Daptomycin |

| Erkrankung | 1. Wahl | Alternativ |
|------------------------------|--|---|
| Endokarditis (61) | Bei Klappenprothese: <ul style="list-style-type: none"> • MSSA: Flucloxacillin (≥ 6 Wochen) <i>plus</i> Rifampicin (≥ 6 Wochen) <i>plus</i> Gentamicin (2 Wochen) • MRSA: Vancomycin (≥ 6 Wochen) <i>plus</i> | |
| Pneumonie (68, 99, 136, 150) | MSSA: Flucloxacillin MRSA: Vancomycin (Talspiegel: 10-12 mg/l für 14 Tage) | MRSA: Linezolid |
| SSSS (139, 149) | MSSA: <ul style="list-style-type: none"> • lokalisiert: Flucloxacillin (p.o.) <i>oder</i> Cefazolin (p.o.) • generalisiert: Flucloxacillin (i.v.) <i>oder</i> Cefazolin (i.v.) MRSA: Vancomycin <i>oder</i> Linezolid | MSSA: <ul style="list-style-type: none"> • lokalisiert: Clindamycin <i>plus</i> Cortimoxazol <i>oder</i> Doxycyclin |
| TSS (139) | systemisch: Flucloxacillin <i>plus</i> Clindamycin | systemisch: Cefazolin <i>plus</i> Clindamycin |

Die Gesamtbehandlungsdauer wird dem klinischen Verlauf angepasst und kann oftmals von einer parenteral begonnenen Therapie auf eine orale Therapie mit Substanzen mit hoher oraler Bioverfügbarkeit umgestellt werden (139). Bei der Art der Behandlung und Behandlungsdauer muss immer auch die Art der Infektion berücksichtigt werden. Im Falle einer oberflächlichen *S. aureus*-Infektion kann eine lokale Therapie ausreichend sein. Sobald die Infektion jedoch in tiefere Gewebsabschnitte reicht, sollte eine systemische antibiotische Therapie angestrebt werden (99, 139). Für unkomplizierte Fälle sollte eine antibiotische Therapie für 14 Tage intravenös erfolgen, während komplizierte Fälle von *S. aureus* - Bakteriämien über einen Zeitraum von 4-6 Wochen behandelt werden sollten (163). Zusätzlich können als lokale Therapie noch Antibiotika und Antiseptika zur Krustenlösung oder Verminderung der lokalen Keimanzahl eingesetzt werden, da bei einer direkten, lokalen Behandlung eine wesentlich höhere Konzentration der Wirkstoffe im Infektionsgebiet erreicht werden kann (139).

1.6. Präventionsmaßnahmen

Prinzipiell sind grundlegende Hygienemaßnahmen wie hygienische Händedesinfektion und eine sterile Aufarbeitung von Medizinprodukten immer erforderlich.

Auch im Umgang mit Risikopatienten ist eine verstärkte Sorgfalt maßgeblich. Diese kann u.a. das Tragen von Schutzkittel, Handschuhen, Mundschutz und Haube beinhalten (89, 90, 137, 160).

MRSA-Stämme stellen aufgrund ihrer zahlreichen Antibiotika-Resistenzen eine ganz besondere Herausforderung dar, sodass eine Verbreitung solcher Stämme im Krankenhaus vermieden werden muss.

Bei Infektion mit MRSA-Stämmen ist daher zusätzlich eine Isolation des Patienten notwendig, die bei Patienten mit identischem MRSA-Stamm als Kohortenisolierung durchgeführt werden kann (137). Weiterhin muss der Kolonisation durch das Bakterium ggf. mit Octenidin- oder Mupirocin-haltigen Salben und desinfizierenden Ganzkörperwaschungen entgegengewirkt werden (28, 101, 133, 137, 149). Sowohl bei MRSA als auch bei MSSA können diese Maßnahmen insbesondere im Hinblick auf eine präoperative Dekolonisierung sinnvoll sein, um die Bakterienlast vor chirurgischen Eingriffen zu reduzieren und eine mögliche Verschleppung des Erregers in das Operationsgebiet zu verhindern.

Im Hinblick auf therapeutische und krankenhaushygienische Belange ist es somit vor allem wichtig zu unterscheiden, ob es sich lediglich um eine Kolonisation im Rahmen einer asymptomatischen Besiedlung oder um eine symptomatische Infektion handelt, deren rechtzeitige Therapie schwerwiegende Konsequenzen verhindern kann (137).

Bei Infektionen muss schnellstmöglich die Resistenzlage des Bakteriums ermittelt werden, um eine angemessene antibiotische Therapie einleiten zu können (137).

1.7. Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein großes Patientenkollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) untersucht, wobei alle Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine *S. aureus* - Bakteriämie im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015 diagnostiziert wurde. Das Hauptziel der Arbeit bestand darin, Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie hinsichtlich prädisponierender Faktoren und der Bedeutung vorliegender Komorbiditäten zu analysieren.

Daher wurden folgende spezifische Fragestellungen formuliert:

- 1.) Welche Risikofaktoren lassen sich in Bezug auf die Komplikationsrate und Letalität bei einer Bakteriämie mit *S. aureus* identifizieren und sind diese kongruent zu in der Literatur bereits beschriebenen Risikofaktoren?
- 2.) Was sind die häufigsten Infektionsfoci und welchen Stellenwert haben die Suche nach dem Infektionsfokus und die Focussanierung am Universitätsklinikum des Saarlandes?
- 3.) Welcher Gefäßzugang stellt den häufigsten Focus einer Blutstrominfektion mit *S. aureus* dar und wie unterscheidet sich die Rate an Komplikationen bei Katheter-assoziierten Infektionen abhängig von dem Resistenzmuster des isolierten Keims? Welche Rolle spielen weitere Risikofaktoren in diesem Zusammenhang?

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Arbeit nicht thematisiert und sind Gegenstand einer parallel durchgeführten Dissertation eines weiteren Medizinstudenten (Mattias Schaeg) der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes (138):

- 4.) Zeigt sich eine verbesserte Adhärenz an Leitlinien-Empfehlungen zum Management einer *S. aureus*-Bakteriämie, wenn zusätzlich zur telefonischen Befundmitteilung der schriftliche mikrobiologische Befund bei diesem Krankheitsbild entsprechende Handlungsanweisungen zu Diagnostik und Therapie enthält?
- 5.) Gibt es Unterschiede bei der Umsetzung der schriftlich formulierten Empfehlungen zwischen den einzelnen Fachrichtungen?

Das Wissen über die aktuelle Lage zur Häufigkeit von *S. aureus* - Bakteriämien am UKS und zu speziellen Risikofaktoren könnte zu einem frühzeitigen verbesserten Management dieses wichtigen Krankheitsbildes führen und somit die nach wie vor hohe Letalität reduzieren.

Therapie-bezogene Auswertungen wie beispielsweise Anpassung der Antibiose nach Erhalt des Antibiotogramms sowie Evaluation der Therapiedauer waren explizit nicht Teil dieser Arbeit, sondern wurden von Mattias Schaeg in der parallel erarbeiteten Dissertation analysiert (138).

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung

Im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015 wurden 467 Patienten des UKS, Homburg/Saar mit einer *S. aureus* - Bakteriämie eingeschlossen. Die Diagnose wurde durch den Nachweis von *S. aureus* in mindestens einer Blutkultur am IMMH des UKS gestellt. Alle Daten, die erhoben werden konnten, wurden in der Analyse verarbeitet. Daten, die aufgrund des retrospektiven Designs nicht eruiert werden konnten, wurden als „Lost to Follow-up“ oder „nicht dokumentiert“ gekennzeichnet.

Die mikrobiologischen Parameter (Erregernachweis, eingesetzte Medien zum Erregernachweis, Zeitdauer bis zum Keimnachweis und Resistenztestung) wurden mittels der Laborinformations-Software M/LAB (Dorner, Müllheim, Deutschland) erhoben.

Klinische Parameter wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems (KIS) SAP-ERP (SAP Enterprise Resource Planning), Version 6.05, (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) ausgewertet

Tab. 5 stellt die jeweils mit dem entsprechenden System erhobenen Daten dar.

Tabelle 5: Mit M/LAB und SAP erhobene Basisdaten zur Auswertung von *S. aureus* – Bakteriämien am UKS

| Labor EDV | Klinik EDV |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Entnahmedatum der Ausgangs-BK• Entnahmedatum eventueller Folge-BK• Erfassungsdatum des Patienten im System• Meldedatum der positiven BK• Datum des definitiven Nachweises von <i>S. aureus</i>• Abnahmeort der BK (peripher oder zentral)• Antibiotogramm• Differenzierung des Resistenzmusters (MSSA oder MRSA)• Behandlungsempfehlung durch Mitarbeiter des Mikrobiologie-Instituts | <ul style="list-style-type: none">• Alter, Geschlecht, behandelnde Station• Aufnahme- und Entlassungsdatum• Verlegung ins Universitätsklinikum aus einem peripheren Krankenhaus• Verlegung aus der Universitätsklinik in ein peripheres Krankenhaus• <u>Laborparameter:</u><ul style="list-style-type: none">- Leukozyten-/Thrombozytenzahl- C-reaktives Protein (CRP)- Procalcitonin (PCT)- Kreatinin- Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT)- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)• Bestimmung des Talspiegels von Vancomycin |

| Labor EDV | Klinik EDV |
|-----------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Durchgeführte Therapie oder Therapiewechsel • Bildgebung zur Focussuche (TTE, TEE oder andere) • Infektionsfokus, Focussanierung • Komorbiditäten • Vorhandene Fremdkörper • Durchgeführte Operationen • Komplikationen • Anschlussbehandlung • Letalität während des aktuellen Aufenthaltes oder nach 30, 60 oder 90 Tagen |

Für die statistische Analyse wurde das Programm „IBM® SPSS® Statistics“ Version 23 verwendet. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik, der Errechnung von Häufigkeiten und statistischen Signifikanzen mittels p-Werten. P-Werte <0,05 wurden als signifikant definiert.

Der χ^2 -Test wurde genutzt, um Unterschiede in den Häufigkeiten von zwei kategorialen Variablen festzustellen. Falls nicht anders angegeben, wurden die p-Werte mittels χ^2 -Test ermittelt. Die Freiheitsgrade der Kreuztabelle wurde mit „df“ (degrees of freedom) angegeben. Bei zweifach gestuften Variablen wurde des Weiteren der Phi-Koeffizient angegeben, der eine zusätzliche Auskunft über die Zusammenhänge gibt. Odds Ratio und Relatives Risiko wurden als signifikant eingestuft, wenn das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 ausschloss.

Mittelwerte wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet.

2.2. Datenverarbeitung

Die Komorbiditäten der analysierten Patienten wurden in zehn verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Tab. 6). Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz wurden in eine separate Kategorie eingeordnet und sind deshalb nicht in Tab. 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Einteilung der Komorbiditäten

| Gruppenname | Eingeschlossene Erkrankungen |
|---|---|
| Knochen- und Weichteil-Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Osteomyelitis/Spondylodiszitis • Dermatologische Erscheinungen (Ekzeme, Dermatitis, Erytheme, Exantheme, Psoriasis vulgaris, bullöses Pemphigoid, Erysipel, Furunkel/Karbunkel, etc.) • Abszesse, Phlegmone, Empyeme; Myositiden • Bursitiden und Arthritiden • Postoperative Wundheilungsstörung • (pathologische) Frakturen; Knochennekrosen • Schädel-Hirn-Trauma • Sarkoidose • Wunden und Ulzera • Orale Mukositis, Parotitis |
| Tumöröse Erkrankungen (und spezifische Therapie) | <ul style="list-style-type: none"> • Solide Tumoren • Leukämien • Ggf. erfolgte Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie, etc.) |
| Hämato-onkologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) • Common variable immune deficiency (CVID) • Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) |
| Nephrologische/urologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekte (HWI), Zystitiden, Pyelonephritis • Harnröhrenfistel • Glomerulosklerose/-nephritis • Hydronephrose/Harnverhalt; Nephrolithiasis • Schrumpfnieren; Nierenagenesie • Akutes Nierenversagen • Nierenarterienstenose |
| Pneumologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Insuffizienz • Pneumonie (bakteriell, mykotisch) • COPD/Asthma bronchiale/Bronchitis • Pulmonale Hypertonie (PH) |

| Gruppenname | Eingeschlossene Erkrankungen |
|---|---|
| Pneumologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax • Lungenödem • Emphysem • Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) • Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) • (Stattgehabte) Lungenembolie • Mukoviszidose • Trachealstenose |
| Neurologisch/ neurochirurgische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Demenz • Morbus Parkinson • Multiple Sklerose (MS) • Enzephalopathien (hepatisch, progressiv subkortikal vaskulär, etc.) • (Stattgehabter) Apoplex • Blutungen (Epidural-, Subdural- und Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung) • (Inkomplette) Querschnittssyndrome/Paresen • Hydrocephalus • Hirnödem • Polyneuropathie • Spinalkanalstenose • Bandscheibenvorfall • Meningo-/Enzephalitis • Epilepsie |
| Gastro- enterologische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • (Gastro-)Enteritiden • Ösophagusvarizen • Refluxösophagitis • Leberzirrhose ggf. mit Ikterus • Peritonitiden/Divertikulitiden (ggf. mit Perforationen) • Cholezystitiden/Cholezystolithiasis • Pankreatitiden • Anorexia nervosa • Gastrointestinale Ulzera • M. Hirschsprung; Ileus • Infektiöse Hepatitis (z.B. Hepatitis C) • Colitis ulcerosa/Morbus Crohn |

| Gruppenname | Eingeschlossene Erkrankungen |
|-------------------------------------|--|
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Klappeninsuffizienzen oder -stenosen • Thrombophlebitis; Vaskulitiden; Ulcus cruris • Herzrhythmusstörungen (AV-Block, etc.) • Vorhofflattern, Vorhofflimmern (VHF) • Kammerflimmern/-flattern • Koronare Herzkrankheit (KHK) • Peripher-arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) • Stattgehabter Klappenersatz (biologisch/künstlich) oder Klappenrekonstruktion • Herzinsuffizienz; Kardiomyopathien • Hämodynamisch relevante Gefäßstenosen (ggf. mit erfolgtem Infarkt) • (Stattgehabter) Myokardinfarkt; Gefäßaneurysmen • Cor pulmonale, Perikarderguss • Angeborene Herzfehler |

Weitere erhobene Parameter waren stattgehabte Operationen während des stationären Aufenthaltes und vorhandene Fremdkörper (z.B. Katheter, künstliche Herzklappe, Gelenkprothese etc.) sowie das Einsenden von Folgeblutkulturpaaren.

Als Komplikationen wurden septischer Schock, Multiorganversagen (MOV) und metastatische Absiedlungen in Form von septischen Embolien in anderen Organsystemen gewertet. Definitionsgemäß liegt ein septischer Schock vor, wenn zusätzlich zu den Symptomen einer Blutstrominfektion eine Sepsis-induzierte Hypotonie auftritt, die nicht durch intravenöse Therapie beherrschbar ist und im weiteren Verlauf durch Organminderperfusion zu multiplen Organversagen führt (15).

Eine adäquate Focusdiagnostik wurde definiert als Durchführung einer Echokardiographie (TTE und/oder TEE) oder die Anwendung eines anderen speziell zur Focussuche benutzten, bildgebenden Verfahrens wie beispielsweise einem Ganzkörper-CT, wenn dies aufgrund der klinischen Befunde indiziert schien.

Weitere Parameter sind in Tab. 7 dargestellt, wobei die Normwerte für die Laborparameter durch die Abteilung der klinischen Chemie des UKS vorgegeben wurden.

Tabelle 7: Parameter der Datenerhebung

| Parameter | Erklärung |
|-----------|---|
| Katheter | <ul style="list-style-type: none">• peripherer Venenverweilkatheter (PVK)• zentraler Venenverweilkatheter (ZVK)• Demers-Katheter• Shaldon-Katheter• arterielle Kanüle |
| CRP | <ul style="list-style-type: none">• Normwert: $\leq 5,0$ mg/l |
| PCT | <ul style="list-style-type: none">• $< 0,5$ ng/ml: geringes Sepsis-Risiko• $\geq 0,5$ ng/ml - $< 2,0$ ng/ml: Graubereich• $\geq 2,0$ ng/ml: hohes Sepsis-Risiko |

2.3. Diagnostik

Nachdem die BK auf der behandelnden Station abgenommen wurden, erfolgte über die campusweite Rohrpostanlage unverzüglich eine Einsendung der Proben an das IMMh des UKS zur dortigen Aufarbeitung.

Der erste Schritt der weiteren Analyse war die Bebrütung der BK-Flaschen im automatisierten Inkubationsautomaten (BACTEC FX; Becton and Dickinson (BD), Heidelberg, Deutschland), wobei standardmäßig eine Bebrütungsdauer von 7 Tagen bei 35°C vorlag. Bei Verdacht auf eine Endokarditis betrug die Bebrütungszeit 14 Tage.

Das BACTEC FX-System setzt sich aus dem BK-Automaten selbst, verschiedenen Nährmedien und einer spezifischen Software zusammen. In diesem System können nicht nur optimale Wachstumsbedingungen für aerobe und anaerobe Bakterien und Pilze, sondern auch ein ausgezeichneter Wachstumsnachweis (d.h. Detektion auch sehr kleiner Erregermengen) gewährleistet werden.

Das Untersuchungsprinzip beruht auf der fluorometrischen Detektion von CO₂, sobald ein Keimwachstum in der BK vorhanden ist. Da jede BK-Flasche mit einem chemischen Sensor versehen ist, kann das Gerät alle 20 Minuten prüfen, ob ein Fluoreszenzanstieg vorliegt, welcher proportional zum CO₂-Gehalt ist. Im BK-Medium befinden sich zudem Kunstharze (Resine), die eventuell enthaltene Antibiotika inaktivieren.

Detektiert das Inkubationsgerät bei einer Kontrolle ein positives Bakterienwachstum, wird mittels 2-3 Tropfen der Probe ein 3-Ösen-Ausstrich auf einem geeigneten Festmedium vorgenommen, um eine Subkultur anzulegen. Hierbei wird standardmäßig ein Trypton-Soja-Agar

verwendet, der jeweils für 48 Stunden bei einer Temperatur von 36 +/- 2°C inkubiert wird. Danach folgen die kulturelle Identifizierung und eine mikroskopische Analyse. Zusätzlich wird ein Antibiogramm durchgeführt.

Neben der kulturellen Anzucht finden zeitgleich die Anfertigung eines Grampräparates statt, welches mikroskopisch beurteilt wird. Lassen sich unter dem Mikroskop Bakterien (z. B. gram-positive Haufenkokken) beobachten, erfolgt eine erste Meldung an die Station. Dies geschieht meist innerhalb von 15 Minuten.

Zusätzlich findet die Durchführung eines Direkt-MALDI-TOF statt. Bei dem MALDI Biotyper handelt es sich um ein massenspektrometrisches System, welches zur schnellen, zuverlässigen und kostengünstigen Differenzierung von Bakterien und Pilzen genutzt wird (27, 69).

Das Gerät selbst besteht aus einer Ionenquelle, einem Analysator und einem Detektor (20). Die Untersuchung besteht aus zwei Teilschritten. Bei der Matrix-assistierten Laser-Ionisation (MALDI) wird ein zuvor vorbereiteter Spot, bestehend aus einem Schmierpräparat der Probe, mit einem Laser beschossen, wobei die aufgetragene Matrix Energie absorbiert und das Analysat dadurch verdampft wird. Bei der Flugmassenspektrometrie (TOF) werden die einzelnen Teilchen in einem elektrischen Feld beschleunigt und im Analysator nach dem Masse-Ladungs-Verhältnis aufgetrennt, wobei kleinere Teilchen sich schneller bewegen als große. Es entsteht ein charakteristisches Muster, welches mit der vorhandenen Referenzdatenbank abgeglichen wird und so der Organismus identifiziert werden kann (69).

Erkennt der MALDI Biotyper schließlich den Mikroorganismus als *S. aureus*, erfolgt zum einen umgehend eine Mitteilung an die Station, zum anderen wird direkt im Anschluss eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Detektion MRSA-spezifischer Resistenzgene durchgeführt (Cepheid), damit dem behandelnden Arzt innerhalb von zwei Stunden das Ergebnis mitgeteilt und eine gezielte Therapie eingeleitet werden kann.

Abb. 2 beschreibt detailliert den Weg des angewandten Diagnostikschemas.

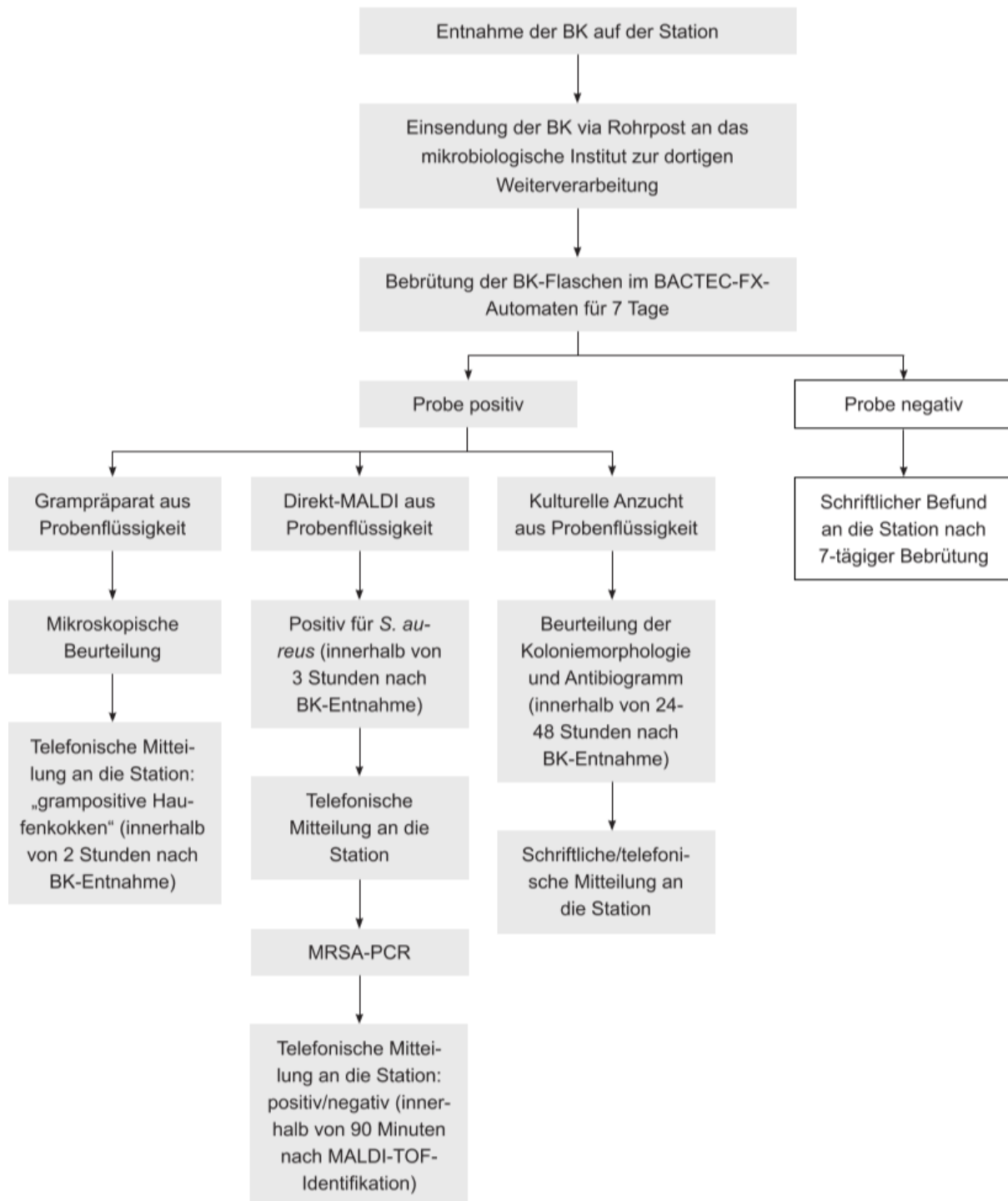


Abbildung 2: Diagnostisches Schema zur Verarbeitung der eingesandten Blutkulturen

3. Ergebnisse

3.1. Alters- und Geschlechterverteilung

Es wurden im Rahmen der Studie 467 Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie analysiert. Im Mittel waren die Patienten 65,5 Jahre alt (Standardabweichung (SD) 17,3 Jahre; Range: 1 Monat - 95 Jahre). Der Median betrug 70 Jahre (Abb. 3). Daraus ließ sich eine rechtssteile Verteilung ableiten (Schiefe = -1,371) (siehe Abb. 3).

Patienten männlichen Geschlechts hatten ein durchschnittliches Alter von 65 Jahren (SD=16,4 Jahre; Range=1-95 Jahre), während Patientinnen durchschnittlich 66,4 Jahre alt waren (SD=18,8 Jahre; Range=1-94 Jahre). Lediglich 2,6% (12/467) der Patienten waren jünger als 18 Jahre.

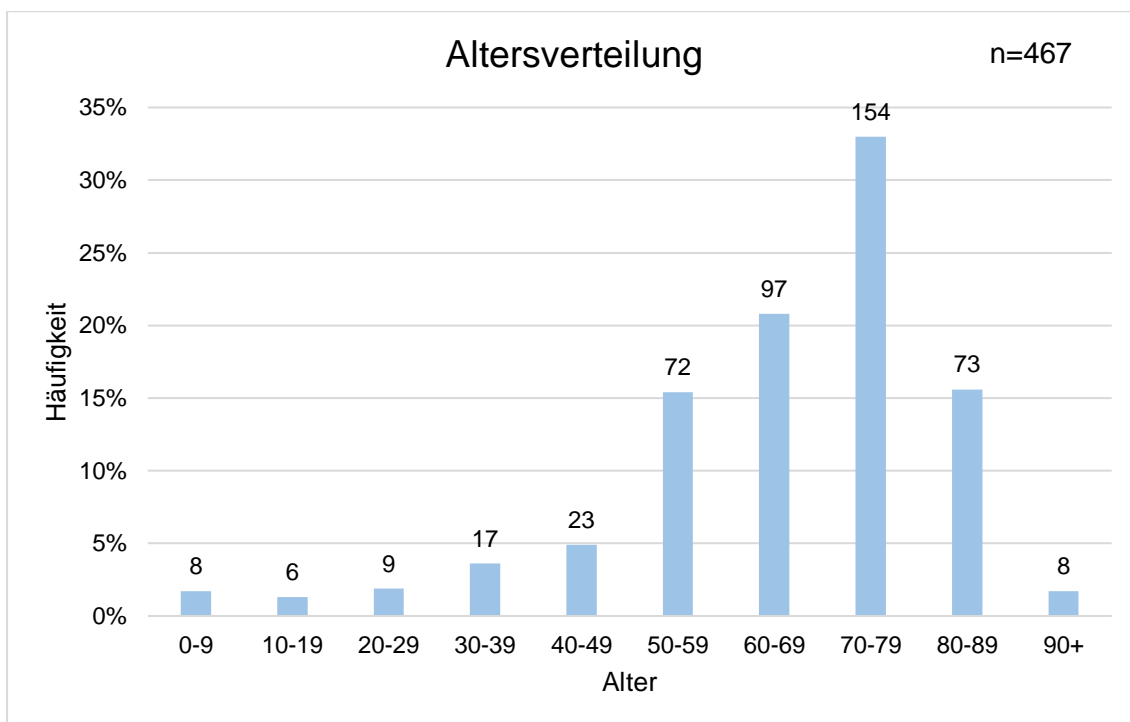


Abbildung 3: Altersverteilung von 467 Patienten mit der Diagnose einer *S. aureus* - Bakteriämie, Hamburg 2012-2015. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 65,5 Jahre bei einem Median von 77,0 Jahren.

Insgesamt wurden im Studienzeitraum von 2012-2015 1.064.069 Patienten am UKS behandelt, von denen im ambulanten Bereich bei 2.872 Patienten das Geschlecht nicht erfasst wurde (0,002%). Von den erfassten Patienten waren etwas mehr männlich als weiblich (50,5% versus 49,5%). Zwischen 2012 und 2015 wurden 201.414 Personen stationär im UKS behandelt.

64,7% (302/467) der Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie waren männlichen Geschlechts, während Frauen nur 35,3% (165/467) des Studienkollektivs ausmachten.

Betrachtete man alle Patienten, die von 2012-2015 am Universitätsklinikum Homburg behandelt wurden, so war das Risiko, an einer *S. aureus* - Bakteriämie zu erkranken, für männliche Patienten im Gegensatz zu den Frauen erhöht (OR=1,79; 95%-KI=1,48-2,17; $p<0,0001$).

3.2. Resistenzmuster (MSSA und MRSA)

2012 bis 2015 ließen sich 84,8% der *S. aureus* - Bakteriämie-Fälle MSSA-Stämmen zuschreiben, während in 15,0% der Fälle MRSA als Auslöser der Bakteriämie eruiert werden konnte (Tab. 8). In einem einzigen Fall (0,2%) konnte aus der initialen Blutkultur der Patienten sowohl MSSA als auch MRSA isoliert werden. Die häufigsten Fälle von *S. aureus* - Bakteriämien konnten im Jahr 2014 beobachtet werden (135/467: 28,9%) (Tab. 8). Insgesamt verringerte sich die Anzahl der MRSA-Fälle von 22 Fällen (21,6%) im Jahr 2012 auf 11 Fälle (10,0%) im Jahr 2015 (Tab. 8).

Tabelle 8: Anteil der MSSA- und MRSA- Patienten von 2012-2015. Von den insgesamt 467 Patienten ließen sich 396 Fälle (84,8%) einer Infektion mit MSSA zuordnen, während 71 Fälle (15,2%) auf eine Infektion mit MRSA zurückzuführen waren. Ausschlaggebend für die Einordnung war der Zeitpunkt der Blutentnahme.

| Jahr | Gesamtanzahl Patienten | | Gesamtanteil (%) | | Anzahl MSSA-Patienten | | Anzahl MRSA-Patienten | |
|-----------|------------------------|-------|------------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|--|
| | | | | | | | | |
| 2012 | 102 | 21,8 | 80 | 78,4 | 22* | 21,6* | | |
| 2013 | 120 | 25,7 | 103 | 85,8 | 17 | 14,2 | | |
| 2014 | 135 | 28,9 | 114 | 84,4 | 21 | 15,6 | | |
| 2015 | 110 | 23,6 | 99 | 90,0 | 11 | 10,0 | | |
| 2012-2015 | 467 | 100,0 | 396 | 84,8 | 71* | 15,2* | | |

* Im Jahr 2012 fand sich in der initialen BK eines Patienten sowohl ein MSSA- als auch ein MRSA-Isolat. Aus Gründen der einfacheren Auswertung wurde diese Probe zu der MRSA-Gruppe gezählt.

Die Anzahl an Bakteriämien (MSSA und MRSA) nahm mit steigendem Alter zu und erreichten in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren ihren höchsten Wert (Abb. 4).

MRSA-Patienten waren signifikant älter als MSSA-Patienten (68,8 Jahre (SD=17,889) vs. 64,9 Jahre (SD=13,082); $p=0,032$).

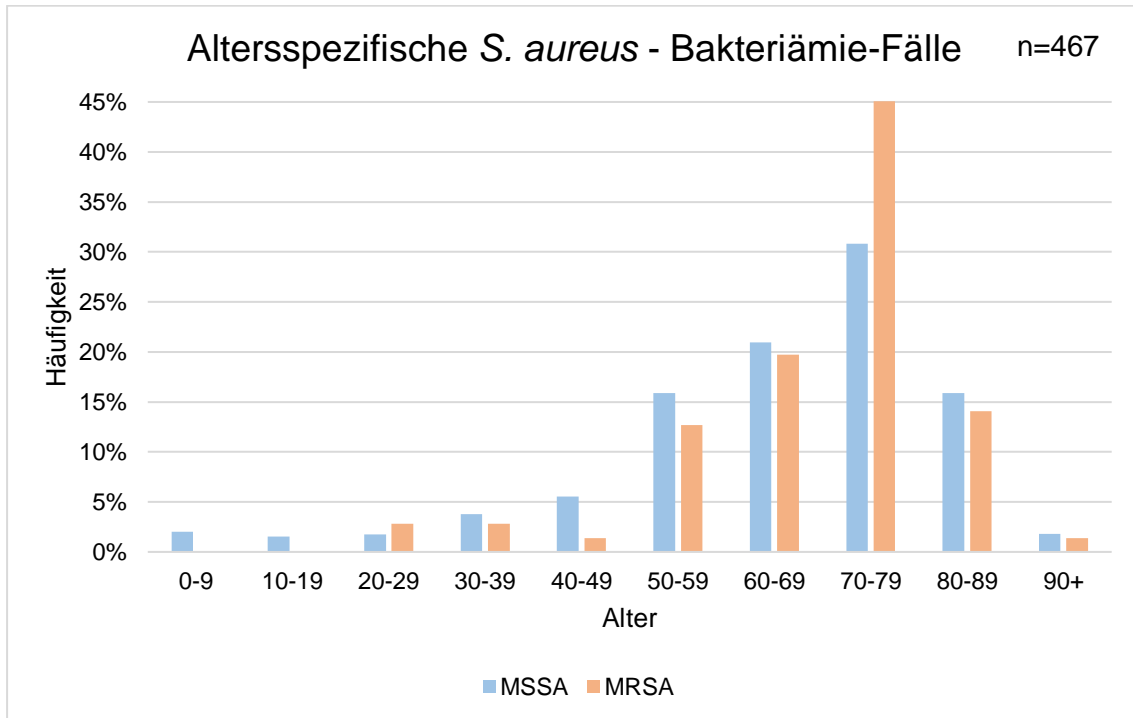


Abbildung 4: Altersspezifisches Auftreten von MSSA und MRSA, 2012-2015. Der größte Teil der Bakteriämien fand sich in der Altersklasse der 70-79-Jährigen. MRSA-Patienten waren im Mittel signifikant älter als MSSA-Patienten (68,8 Jahre vs. 64,9 Jahre).

Sowohl bei MSSA- als auch MRSA-Bakteriämien war das männliche Geschlecht prozentual häufiger betroffen (MSSA: 64,6% (256/396) Männer vs. 35,4% (140/396) Frauen; MRSA: 64,8% (46/71) Männer vs. 35,2% (25/71) Frauen).

Das Verhältnis der Häufigkeit von MSSA- und MRSA-Infektion unterschied sich jedoch zwischen den beiden Geschlechtern nicht ($\chi^2=0,001$; $df=1$; $p=0,982$).

3.3. Behandelnde Abteilungen

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten je nach Abteilung, in welcher die *S. aureus* - Bakteriämie diagnostiziert und behandelt wurde. Verlegungen während des Aufenthaltes auf andere Stationen und in andere Fachrichtung innerhalb des Klinikums nach Diagnosestellung wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Die meisten Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie wurden dabei in der Kardiologie (62 Patienten, entspricht 13,5%) diagnostiziert. Auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI) (12,0%), in der Neurochirurgie (11,2%) und der Allgemeinchirurgie (10,9%) ließen sich etwa gleich häufig Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie beobachten (Tab. 9). Nur 3,0% aller eingeschlossenen Patienten wurden in der Pädiatrie behandelt. Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Fachabteilungen findet sich in Tab. 9.

Tabelle 9: Übersicht über die behandelnden Abteilungen 2012-2015. Insgesamt wurden von den 467 untersuchten Patienten 301 (64,4%) auf Normalstation, 120 (25,6%) intensiv-stationär und 46 (9,8%) auf einer Intermediate-Care-Station (IMC) behandelt. Unter der Kategorie „Sonstige“ wurden Fachabteilungen zusammengefasst, die in ihrer Häufigkeit <1% ausmachten. Hierzu zählten die Augenheilkunde (2 Fälle), die Gynäkologie (3 Fälle), die Strahlentherapie (4 Fälle), die Psychiatrie (1 Fall) sowie die interdisziplinäre Notaufnahme (1 Fall).

| Behandelnde Abteilung | | Gesamtanzahl Patienten | Gesamtanteil (%) | davon Normalstation | Gesamtanteil (%) | davon Intensivstation | Gesamtanteil (%) | davon IMC-Station | Gesamtanteil (%) |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Allgemeinchirurgie | 51 | 10,9 | 51 | 10,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Dermatologie | 18 | 3,9 | 18 | 3,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Gastro-Enterologie | 11 | 2,4 | 11 | 2,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Hämato-Onkologie | 33 | 7,1 | 33 | 7,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Herz-Thorax-Chirurgie | 22 | 4,7 | 16 | 3,5 | 2 | 0,4 | 4 | 0,8 | |
| Interdisziplinäre Intensivstation | 56 | 12,0 | 0 | 0,0 | 56 | 12,0 | 0 | 0,0 | |
| Kardiologie | 63 | 13,5 | 20 | 4,3 | 29 | 6,2 | 14 | 3,0 | |
| Kinderklinik | 14 | 3,0 | 12 | 2,6 | 2 | 0,4 | 0 | 0,0 | |
| Nephrologie | 38 | 8,1 | 38 | 8,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Neurochirurgie | 52 | 11,2 | 25 | 5,4 | 26 | 5,6 | 1 | 0,2 | |
| Neurologie | 23 | 4,9 | 9 | 1,9 | 2 | 0,4 | 12 | 2,6 | |
| Orthopädie | 23 | 4,9 | 23 | 4,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Pneumologie | 20 | 4,2 | 16 | 3,4 | 2 | 0,4 | 2 | 0,4 | |
| Unfallchirurgie | 6 | 1,3 | 5 | 1,1 | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | |
| Urologie | 26 | 5,6 | 13 | 2,8 | 0 | 0,0 | 13 | 2,8 | |
| Sonstige | 11 | 2,3 | 11 | 2,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Gesamt | 467 | 100,0 | 301 | 64,6 | 120 | 25,6 | 46 | 9,8 | |

Der größte Anteil der Patienten wurde auf Normalstationen behandelt (64,6%, d.h. 301/467 Patienten). 25,7% (120/467) der Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt, wobei hier die fachspezifischen Intensivstationen miteingeschlossen wurden (Abb. 5).

Des Weiteren wurden 9,8% (46/467) der Patienten auf einer IMC-Station behandelt (Abb. 5).

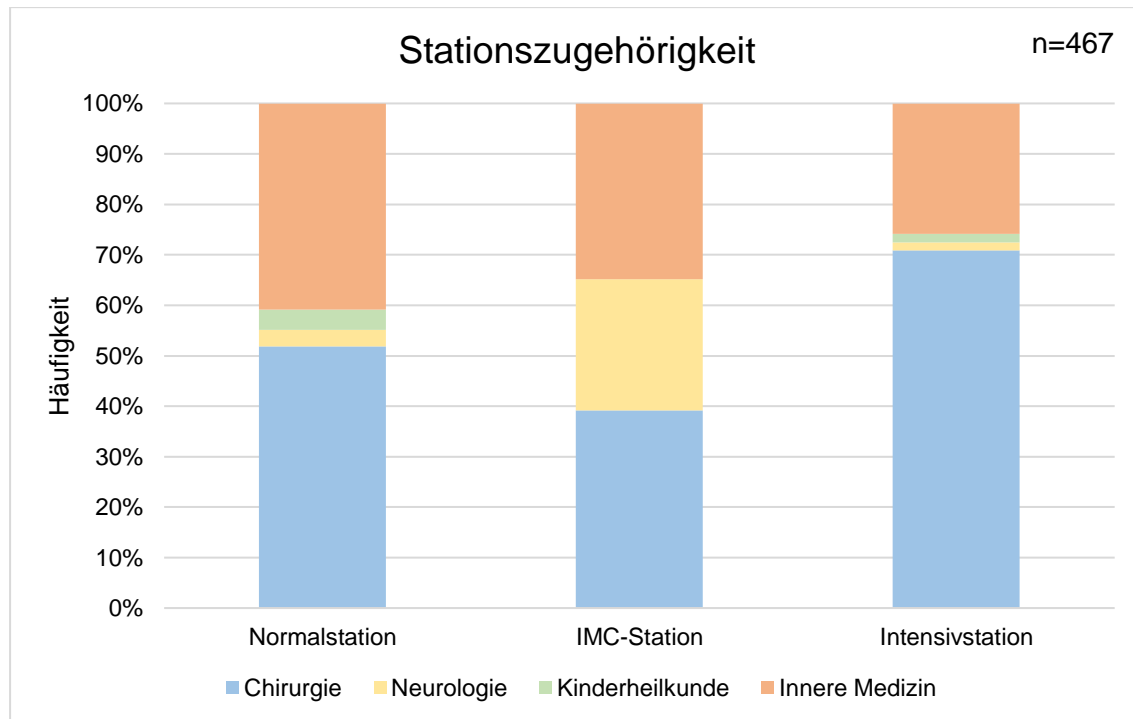


Abbildung 5: Intensität der medizinisch-pflegerischen Behandlungsbedürftigkeit. Insgesamt wurden von den 467 untersuchten Patienten 301 (64,4%) auf Normalstation, 120 (25,6%) intensiv-stationär und 46 (9,8%) auf einer IMC-Station behandelt. Unter „Chirurgie“ wurden Orthopädie, Allgemein-, Unfall-, Herz-Thorax- und Neurochirurgie sowie Urologie, Dermatologie, Augenheilkunde und Gynäkologie zusammengefasst, während „Innere Medizin“ Nephrologie, Kardiologie, Pneumologie, Gastro-Enterologie, Hämato-Onkologie, Strahlentherapie und die interdisziplinäre Notaufnahme beinhaltet. Der psychiatrische Fall wurde der Neurologie zugeordnet.

Insgesamt wurden 25,7% der Patienten (MSSA=91; MRSA=29) intensivmedizinisch behandelt. Bezogen auf die Gruppe des Resistenzmusters (MRSA vs. MSSA) bedeutet das, dass bei 40,8% der Patienten mit MRSA (29/71) eine intensiv-medizinische Betreuung notwendig war (Abb. 6). Bei MSSA war dies bei 23,0% (91/396) der Fall ($p=0,002$; Abb. 6).

In der Gruppe der Patienten mit MRSA war daher 2,3-mal so häufig eine intensiv-medizinische Behandlung notwendig wie bei den Patienten mit einem MSSA-Isolat in der BK (OR=2,314; 95%-KI=1,365-3,924).

Die mittlere Liegedauer bei intensiv-stationärer Behandlung lag bei Patienten mit MSSA bei 32,7 Tagen und bei Patienten mit MRSA bei 44,6 Tagen. Sie unterschied sich nicht signifikant in Abhängigkeit des Resistenzmusters ($p=0,094$).

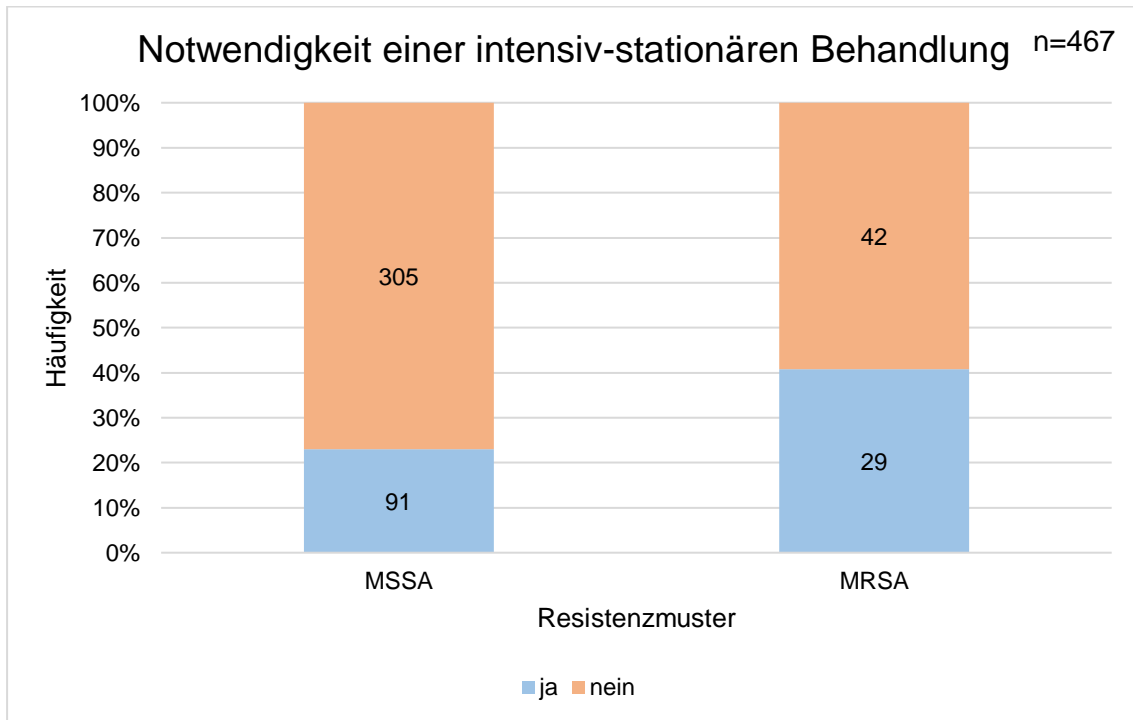


Abbildung 6: Korrelation zwischen Resistenzmuster und Behandlung. Insgesamt mussten 25,7% der 467 Patienten intensiv-medizinisch behandelt werden. Patienten mit MRSA wurden signifikant häufiger auf einer Intensivstation betreut (MSSA: 23,0% vs. MRSA: 40,8%; $p=0,002$).

3.4. C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT)

Bei 463 Patienten wurde im Verlauf mindestens einmal das CRP bestimmt. Für die Auswertung war der höchste Wert während des stationären Aufenthaltes ausschlaggebend. Der Mittelwert lag bei 195,9 mg/dl (SD=111,5 mg/dl; Range: 1,4-533,3 mg/dl) und der Median bei 186,7 mg/dl.

PCT wurde bei 306 Patienten bestimmt. Auch hier war der Spitzenwert während des Aufenthaltes maßgebend. Der Mittelwert lag bei 13,4 mg/dl (SD=32,91 mg/dl; Range: 0,04-341,00 mg/dl), während der Median bei 2,2 mg/dl lag. Betrachtete man die Wert-Bereiche des PCT entsprechend eines geringen ($0,0 - <0,5$ ng/ml), eines mittleren ($\geq 0,5 - <2,0$ ng/ml) und eines hohen Risikos für eine Sepsis ($\geq 2,0$ ng/ml), so wiesen 27,1% (83/306) ein mittleres und 52,6%

(161/306) der Patienten ein hohes Risiko für die Ausbildung einer Sepsis auf. Bei einem Fünftel der Patienten wurde ein normwertiges PCT $<0,5$ ng/ml gemessen (20,3%, d.h. 62/303).

Bei 303 Patienten wurden sowohl CRP als auch PCT bestimmt, wobei das CRP immer über der Normgrenze von 5,0 mg/dl lag. Davon lag bei 19,8% (60/303) der Patienten das PCT $<0,5$ ng/ml, bei 27,7% (84/303) $\geq 0,5 - < 2,0$ ng/ml und bei 52,5% $\geq 2,0$ ng/ml.

Weiterhin wurde bei 158 Patienten nur das CRP bestimmt, welches sich in jedem der Fälle als erhöht erwies. In zwei Fällen war das CRP normwertig, während PCT geringgradig erhöht war. Darüber hinaus konnte bei einem Patienten ein erhöhtes PCT (≥ 2 ng/ml) beobachtet werden, wobei der CRP-Wert jedoch nicht bestimmt wurde. Bei 3 Patienten war weder die Erhebung des CRP noch des PCT dokumentiert.

Für die Variablen PCT und Alter ließ sich kein signifikanter Zusammenhang ermitteln ($r=-0,036$; $p=0,528$). Alter und CRP korrelierten schwach positiv miteinander ($r=0,125$; $p=0,007$) (siehe Abb. 7). Je älter also der Patienten, desto höher zeigte sich der bestimmte CRP-Wert.

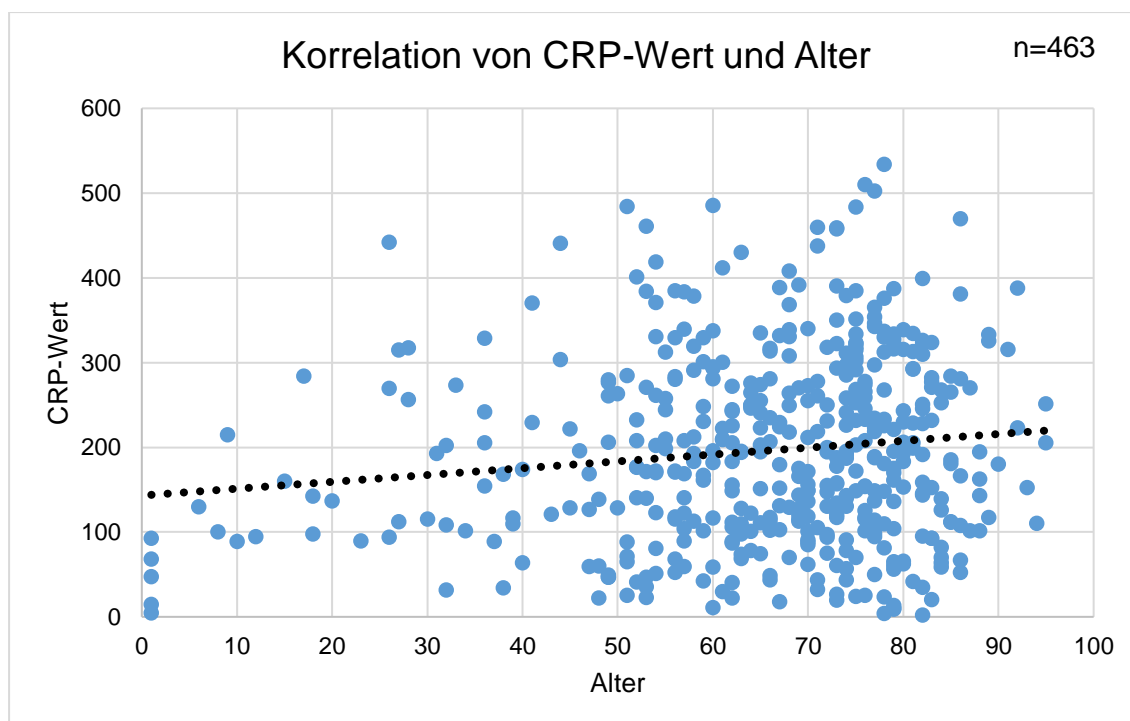


Abbildung 7: Korrelation von CRP-Wert und Alter. Es ließ sich ein schwach positiver Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ermitteln, der statistisch signifikant war ($p=0,007$).

3.5. Körperfremde Implantate

Zeitweilige oder dauerhafte körperfremde Implantate wurden in sieben Gruppen unterteilt. Dazu zählten intravaskuläre Fremdkörper (z.B. Stents, Patches, Gefäßprothesen), das ZNS betreffende Fremdkörper (z.B. intrakranielle Drucksonden, Shunts) und intraartikuläre Fremdkörper (z.B. Hüft- und Kniegelenksprothesen), aber auch das Vorhandensein von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren oder Schrittmachern. Darüber hinaus zählte ein Klappenersatz (künstlich/biologisch), das Vorhandensein eines CAPD-Katheters oder eines urologischen Fremdkörpers (z.B. Dauer-Blasenkatheter, Harnleiterschienen) zu den untersuchten Kategorien.

Bei 40,9% der Patienten (191/467) fand sich mindestens ein Fremdkörper aus einer dieser Gruppen (Abb. 8). Am häufigsten handelte es sich um intraartikuläre Fremdkörper in Form von Gelenkprothesen (10,5%; 49/467). Ferner fanden sich bei 7,1% (33/467) der Patienten intravaskuläre Fremdkörper wie beispielsweise Stents oder künstliche Gefäßprothesen und bei 6,0% (28/467) ein implantierter Cardio-Defibrillator oder Herzschrittmacher (Tab. 10).

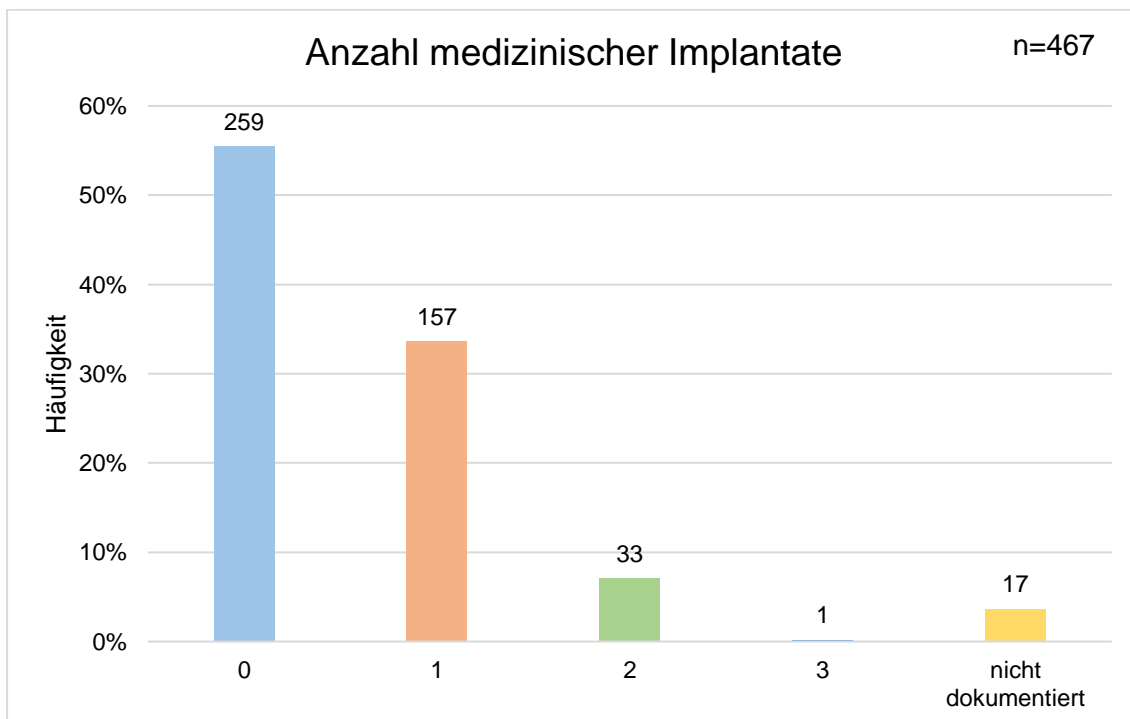


Abbildung 8: Anzahl der zeitweiligen oder dauerhaften medizinischen Implantate. Bei 191 Patienten (40,9%) konnte das Vorliegen von mindestens einem Fremdkörper festgestellt werden.

Tabelle 10: Aufstellung der Fremdkörper

| Beschaffenheit des Fremdkörpers | Häufigkeit | Anteil (%) |
|---------------------------------|------------|------------|
| Kein Fremdkörper | 259 | 55,5 |
| Intravaskulärer Fremdkörper | 33 | 7,1 |
| ZNS-Fremdkörper | 10 | 2,1 |
| Intraartikulärer Fremdkörper | 49 | 10,5 |
| Schrittmacher/ICD | 28 | 6,0 |
| Künstliche Klappe | 23 | 4,9 |
| CAPD | 5 | 1,1 |
| Urologischer Fremdkörper | 10 | 2,1 |
| Mehrere Fremdkörper | 33 | 7,1 |
| Nicht dokumentiert | 17 | 3,6 |
| Gesamt | 467 | 100,0 |

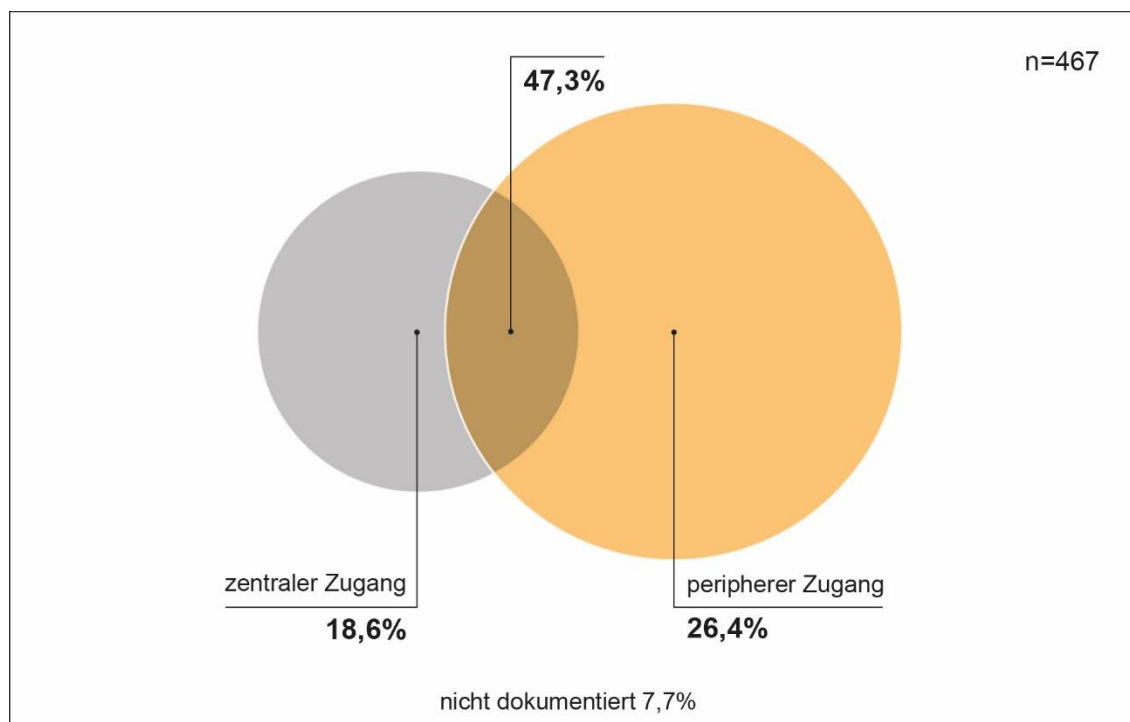


Abbildung 9: Katheter-Typus. Bei dem größten Anteil der Patienten (221/467; 47,3%) konnte sowohl ein peripherer als auch zentraler Katheter festgestellt werden. 123 Patienten (26,4%) hatten nur einen peripheren, 87 (18,6%) nur einen zentralen Zugang, Generell fand sich nur bei 36 Patienten (7,7%) weder ein zentraler noch ein peripherer venöser Zugang.

Insgesamt lag bei 92,3% (431/467) der Patienten ein intravenöser Katheter vor, wovon die meisten (47,3%) Patienten sowohl einen peripheren als auch einen zentralen Zugang hatten (Abb. 9).

63,8% (298/467) der untersuchten Blutkulturen wurden aus einem peripheren und 16,1% (75/467) aus einem zentralen Zugang entnommen. Bei 6,9% (32/467) erfolgte die Entnahme sowohl aus einem peripheren als auch einem zentralen Zugang. Der Abnahmeort der Blutkultur konnte bei 62 Patienten (13,3%) nicht ermittelt werden.

3.6. Komorbiditäten

Mögliche Komorbiditäten wurden in verschiedene Gruppen zusammengefasst. Einzelheiten der Erkrankungen und ihrer Gruppenzugehörigkeit sind Tab. 6 zu entnehmen.

Die Gruppeneinteilung erfolgte in kardiovaskuläre, pneumologische, neurologisch/neurochirurgische, hämato-onkologische, nephrologisch/urologische und gastro-enterologische Komorbiditäten sowie Erkrankungen, die Knochen-, Haut- und Weichteilgewebe betrafen. Gersondert ausgewertet wurden das Vorliegen einer Diabetes mellitus-Erkrankung und einer chronischen Niereninsuffizienz.

In der Stichprobe hatten insgesamt 57,4% (268/467) der Patienten eine kardiovaskuläre Komorbidität in Form einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), eines (stattgehabten) Myokardinfarktes oder Ähnlichem (Tab. 11). Weiterhin häufig fanden sich in der Patientengruppe pneumologische (162/467) und nephrologisch-urologische (160/467) Nebenerkrankungen (Tab. 11).

Abb. 10 beschreibt die Anzahl der vorhandenen Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung. Bei 13 Patienten lagen keine Daten bezüglich der Nebenerkrankungen vor. Diese wurden in der Abbildung daher nicht berücksichtigt. Ebenso wurde das Vorliegen einer Immunsuppression hier nicht als Komorbidität gewertet.

Nur 1,3% (6/454) wiesen keine dokumentierten Erkrankungen auf. Die höchste Verteilungsdichte, der Modus, lag bei Patienten, die Erkrankungen aus 2 verschiedenen Komorbiditäten-Gruppen aufwiesen, ebenso der Median (2,00). 81,5% der Patienten wiesen Erkrankungen aus mindestens einer und höchstens 3 Erkrankungsgruppen auf (Abb. 10).

Tabelle 11: Komorbiditäten. Bei 13 Patienten konnte keine Angabe bezüglich der Komorbiditäten eruiert werden (2,8%). Die Nebenerkrankungen, die sich am häufigsten im Patientenkollektiv (n=467) beobachteten ließen, waren kardiovaskulärer (268/467; 57,4%), pulmologischer (162/467; 34,7%) und nephrologisch-urologischer Natur (160/467; 34,3%).

| Gruppe | Häufigkeit | Anteil (%) |
|--------------------------------|------------|------------|
| Kardiovaskulär | 268 | 57,4 |
| Pneumologisch | 162 | 34,7 |
| Neurologisch/Neurochirurgisch | 127 | 27,2 |
| Hämato-Onkologisch | 130 | 27,8 |
| Nephrologisch/Urologisch | 160 | 34,3 |
| Gastro-Enterologisch | 101 | 21,6 |
| Haut-/Weichteil-/Knochengewebe | 145 | 31,0 |
| Nicht dokumentiert | 13 | 2,8 |

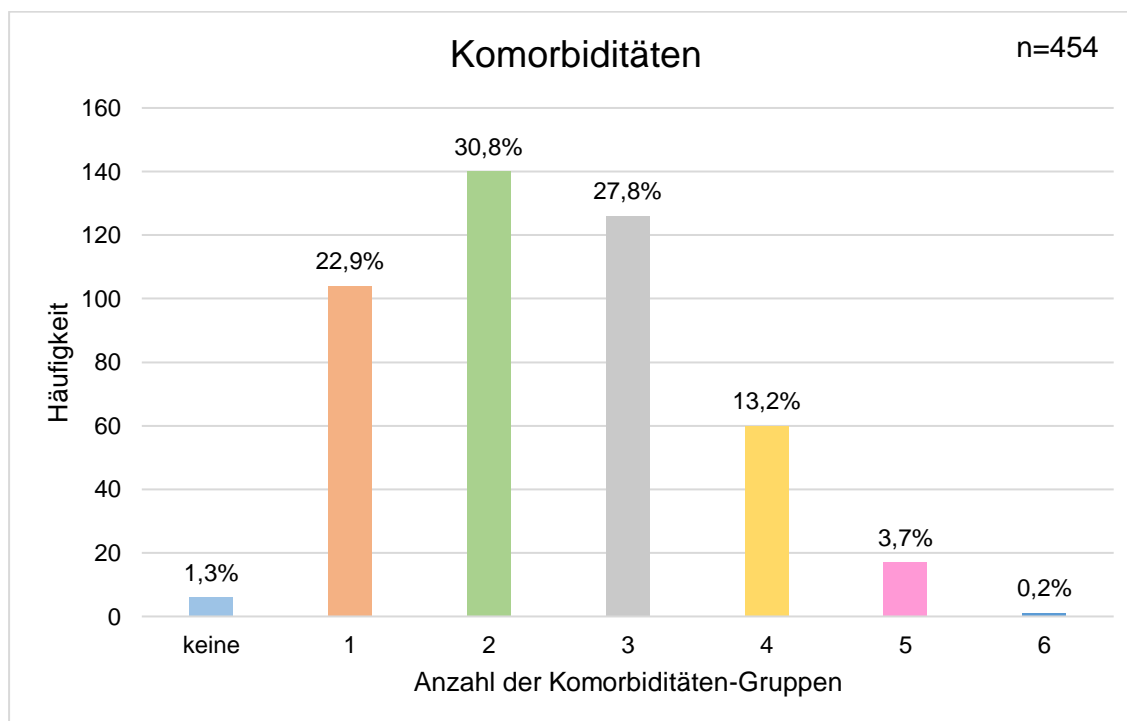


Abbildung 10: Komorbiditäten bezogen auf die Gruppierung. Patienten, deren Aktenlage unvollständig war, wurden nicht berücksichtigt. Von den verbliebenen 454 Patienten wiesen lediglich 6 (1,3%) keine Nebenerkrankung auf. Bei dem weitaus größten Teil des Kollektivs (81,5%) fand sich mindestens eine und höchstens drei der definierten Gruppen.

Insgesamt lagen bei 55,3% der Patienten entweder ein Diabetes mellitus, eine chronische Niereninsuffizienz oder beide Erkrankungen vor (Abb. 11). Bei 20,6% (94/467) der Patienten lag eine Diabetes mellitus-Erkrankung vor, ohne dass diese auch von einer chronischen Niereninsuffizienz betroffen waren, während bei 18,8% (88/467) der Patienten zwar eine chronische Niereninsuffizienz, aber kein Diabetes mellitus beobachtet werden konnte (Abb. 11). 15,9% (74/467) der Patienten waren gleichzeitig von Diabetes mellitus und einer chronischen Niereninsuffizienz betroffen (Abb. 11). 41,5% (194/467) der Patienten litten weder an Diabetes mellitus noch an einer chronischen Niereninsuffizienz (Abb. 11). Im Patientenkollektiv fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diabetes mellitus-Erkrankung und dem Resistenzmuster des *S. aureus*-Isolates ($\chi^2=0,033$; $df=1$; $p=0,857$). Dies war auch der Fall für das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz ($\chi^2=0,355$; $df=1$; $p=0,551$).

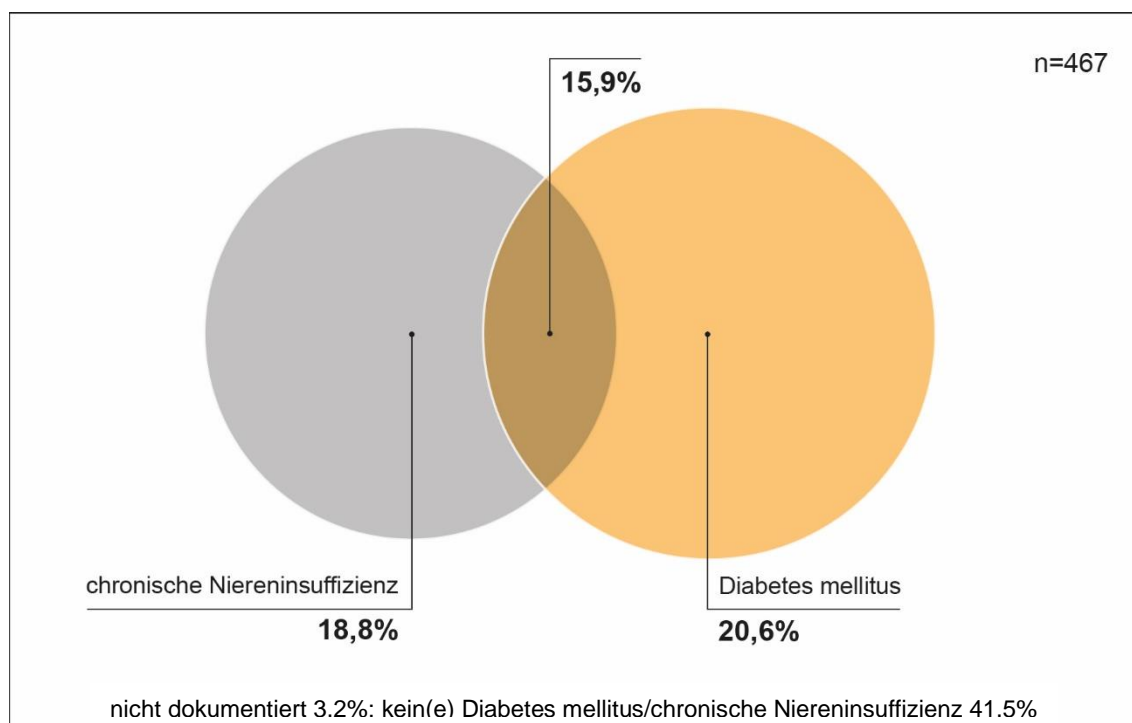


Abbildung 11: Diabetes mellitus und/oder chronische Niereninsuffizienz. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv (n=467) ließ sich bei 3,2% der Fälle keine Aussage zu einer Erkrankung an Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz (CNI) treffen. Weiterhin lag bei 55,3% der Patienten entweder ein Diabetes mellitus, eine chronische Nierenerkrankung oder beide Erkrankungen gleichzeitig vor.

3.7. Focussuche

Als Focussuche wurde die Durchführung einer Echokardiographie (TTE und/oder TEE) oder eines anderen bildgebenden Verfahrens definiert. Bei den anderen bildgebenden Diagnostiken wurden nur diejenigen berücksichtigt, die explizit als Focussuche durchgeführt wurden wie beispielsweise eine Ganzkörper-CT. Bezüglich der Focussuche wurden die Fälle, in denen keine Daten vorlagen, als „nicht dokumentiert“ zusammengefasst und jeweils aus der Aufstellung herausgefiltert.

60,5% der Patienten (274/453) bekamen während der gesamten Studienzeit weder ein TTE noch ein TEE. 39,5% erhielten entweder ein TTE, ein TEE oder beides (nur TTE 16,1%; nur TEE 16,6%; TTE und TEE 6,8%). Aus Tab. 12 lässt sich der jährliche prozentuale Anteil der Patienten ableiten, bei denen entweder ein TTE, TEE oder beides durchgeführt wurde.

Der geringste Prozentsatz findet sich im Jahr 2013. Im Zeitraum 2013-2015 stieg der Anteil der durchgeführten Echokardiographien deutlich an (Tab. 12).

Insgesamt wurde bei 105 Patienten im Verlauf ein TTE durchgeführt (23,2%; n=453). Ein positiver Befund des TTEs wurde bei 4,8% der Patienten eruiert (5/105). Ein TEE wurde bei 109 Patienten durchgeführt (23,6%; n=455), wobei 21,1% (23/109) der Patienten einen positiven Befund aufwiesen.

Tabelle 12: Häufigkeit des Einsatzes von TTE und TEE. Patienten mit unvollständiger Aktenlage wurden nicht berücksichtigt (14/467). Insgesamt wurde bei 60,5% der Patienten (274/453) weder ein TTE noch ein TEE durchgeführt. Die niedrigste Rate an Durchführung von TTE und TEE fand sich im Jahre 2013 (35,6%), die höchste Rate 2015 (44,1%).

| Jahr (Fälle) | Gesamtanteil pro Jahr (%) | | | |
|-------------------|---------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| | | nur TTE (%) | nur TEE (%) | TTE und TEE (%) |
| 2012 (n=102) | 38,2 | 17,6 | 10,8 | 9,8 |
| 2013 (n=118) | 35,6 | 11,0 | 22,9 | 1,7 |
| 2014 (n=131) | 40,4 | 22,1 | 12,2 | 6,1 |
| 2015 (n=102) | 44,1 | 12,7 | 20,6 | 10,8 |
| 2012-2015 (n=453) | 39,5 | 16,1 | 16,6 | 6,8 |

Eine weitere Bildgebung in Form einer Ganzkörper-Computertomographie oder eines spezifisch zur Focussuche erwähnten diagnostischen Bildverfahrens wurde in 31,2% der Fälle (140/449) durchgeführt.

In der Stichprobe wurde bei 42,0% der Patienten (196/467) weder ein TTE oder TEE noch eine andere diagnostische Bildgebung in irgendeiner weiteren Form durchgeführt.

3.8. Infektionsfokus und Focussanierung

Bei einem Drittel (28,9%) konnte kein Focus eruiert werden. Bei 6,0% der Patienten fehlte bezüglich des Infektionsursprungs der komplette Datensatz, weswegen diese als „nicht auswertbar“ gewertet wurden (Tab. 13). Intravenöse Katheter-Systeme stellten mit 23,1% im Patientenkollektiv den weitaus häufigsten Focus dar. Aus Abb. 13 geht die genaue Häufigkeit der einzelnen Katheter hervor. Hier ließ sich feststellen, dass vor allem zentrale Zugänge wie zentral-venöse Katheter, Shaldon- oder Demers-Katheter als Eintrittspforte der Infektion identifiziert wurden (Abb. 12). Der zweithäufigste Focus fand sich bei den Haut- und Weichteilgewebsdefekten (15,4%). Hierzu zählten insbesondere offene Wunden und Abszesse (Tab. 13). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Datenerfassung, ließ sich bei Vorhandensein von mehreren potentiellen Infektionsquellen in 14 Fällen (3,0%) nicht der initiale Ursprung der Infektion zurückverfolgen. Da es nie mehr als zwei potentielle Herde gleichzeitig gab, wurden diese Fälle unter „zwei Foci“ zusammengefasst (Tab. 13).

Tabelle 13: Infektionsfokus. Bei 28,9% des Patientenkollektivs konnte der Ursprung der Infektion nicht identifiziert werden. Die häufigsten Infektionsquellen waren Katheter (108/467; 23,1%) und Haut- und Weichteilgewebsdefekte (72/467; 15,4%). Unter „Sonstige“ wurden Infektionsfoci zusammengefasst, die nur sehr selten auftraten, wie beispielsweise Meningitiden oder infizierte Shunts.

| Infektionsfokus | Häufigkeit | Anteil (%) |
|--|------------|------------|
| Nicht identifiziert | 135 | 28,9 |
| Endokarditis | 23 | 4,9 |
| Osteomyelitis | 10 | 2,1 |
| Spondylodiszitis | 19 | 4,1 |
| Katheter | 108 | 23,1 |
| Lunge | 22 | 4,7 |
| Haut-/Weichteilgewebe | 72 | 15,4 |
| Orthopädischer/Kardiologischer Fremdkörper | 17 | 3,6 |
| Urogenitaltrakt | 14 | 3,0 |
| Sonstiger Focus | 5 | 1,1 |
| Zwei Foci | 14 | 3,0 |
| Nicht dokumentiert | 28 | 6,0 |
| Gesamt | 467 | 100,0 |

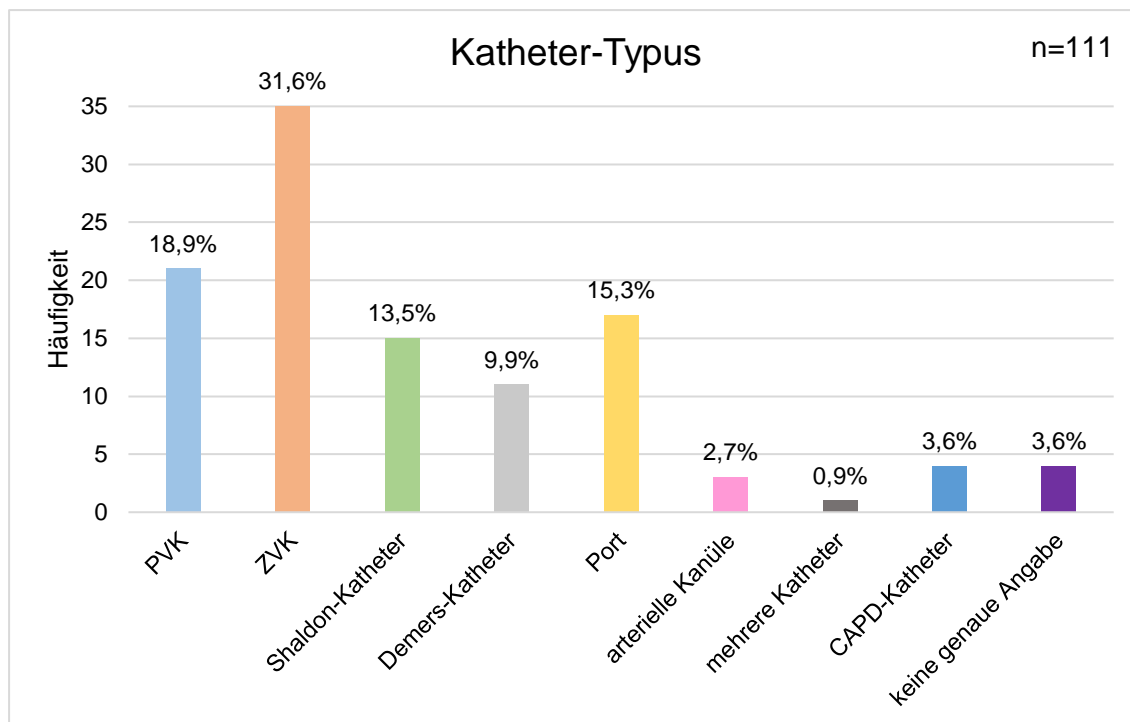


Abbildung 12: Aufstellung der Katheter-Typen bei Katheter-assoziiierter Bakteriämie. Als häufigste Infektionsquelle ließen sich zentrale Katheter-Systeme unterschiedlicher Form beobachten (73,9%). (PVK=peripherer Venenkatheter, ZVK=zentraler Venenkatheter, CAPD-Katheter=Peritonealdialyse-Katheter)

Bei 33 Patienten konnten keine Angaben zur Sanierung des Infektionsursprungs eruiert werden. In 54,8% (238/434) der Fälle fand eine Herd-Sanierung statt. Als Sanierung wurde je nach Art des Focus beispielsweise eine chirurgische Sanierung, ein Katheterwechsel oder eine -entfernung gewertet. In 16,6% (72/434) war es den behandelnden Ärzten nicht möglich, eine andere Maßnahme als die antibiotische Therapie der Infektion anzustreben. Gründe waren u.a. die Ablehnung der Maßnahmen durch den Patienten oder die Art des Infektionsursprungs, welcher nur antibiotisch saniert werden konnte. Dies traf z.B. zu, falls es sich bei dem Focus um eine Pneumonie oder Meningitis handelte. Ein weiterer Grund war die fehlende Identifikation der Infektionsquelle trotz durchgeführter Focussuche mittels TTE, TEE oder anderer Bildgebung in Form von Ganzkörper-Computertomographie.

Eine fehlende Herd-Sanierung wurde angenommen, falls ein Focus nicht identifiziert wurde, eine Focussuche nicht initiiert wurde oder wenn trotz prinzipiell sanierbaren Herdes keine Sanierung durchgeführt wurde (fehlender Katheterwechsel, etc.). Dies war in 28,6% (124/434) der Fall.

Wurden nur Patienten mit Katheter-assoziiierter *S. aureus* – Bakteriämie analysiert, so war das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet (72% vs. 41%; OR=3,724; 95%-KI=1,223-11,342; Tab. 14).

Tabelle 14: Katheter-assoziierte Bakteriämie mit möglichen Risikofaktoren. (Bezogen auf Patienten, deren Focus einen in Abb. 12 genannten Katheter darstellte)

| Charakteristik | Patienten mit unkomplizierter Bakteriämie (n=93) | Patienten mit Komplikation (n=18) | p-Wert |
|--|--|-----------------------------------|---------|
| Mittleres Alter (IQR) | 61,2 (53,5-74) | 72,0 (64,5-82) | 0,015 |
| Männliches Geschlecht | 60 (64,5) | 10 (55,6) | 0,471 |
| Chronische Niereninsuffizienz (n=90/18) | 37 (41,1) | 13 (72,2) | 0,016 |
| Diabetes mellitus (n=90/18) | 26 (28,9) | 8 (44,4) | 0,195 |
| Aktuell hämato-onkologische Erkrankungen | 39 (41,9) | 5 (27,8) | 0,261 |
| Fehlende Focus-Sanierung (n=89/18) | 2 (2,2) | 0 (0,0) | 1,0** |
| Permanenter Fremdkörper^a | | | |
| Mindestens ein Fremdkörper (FK) | 31 (33,3) | 7 (38,9) | 0,649 |
| Intravaskulärer FK ^b | 9 (9,7) | 2 (11,1) | 1,0** |
| ZNS-FK ^c | 2 (2,2) | 0 (0,0) | 1,0** |
| Intraartikulärer FK ^d | 8 (8,6) | 1 (5,6) | 1,0** |
| Schrittmacher ^e | 8 (8,6) | 3 (16,7) | 0,382** |
| Klappenersatz ^f | 3 (3,2) | 1 (5,6) | 0,512** |
| CAPD-Katheter | 5 (5,4) | 1 (5,6) | 1,0** |
| Urologischer FK ^g | 2 (2,2) | 0 (0,0) | 1,0** |
| Nasale Besiedlung ^h | 50 (56,8) | 10 (55,6) | 0,922 |
| CRP ⁱ (IQR) (n=92/17) | 161,3 (99,85-248,45) | 269,3 (106,05-339,45) | 0,072* |
| PCT ⁱ (IQR) (n=52/15) | 1,91 (0,51-11,35) | 7,26 (2,9-36,76) | 0,547* |

Falls nicht anders angegeben, geben die Klammern den Prozentsatz abgeleitet von der jeweiligen Gruppe an (%).

IQR = Interquartilsrange.

* Auswertung mittels T-Test für unabhängige Stichproben.

** Auswertung mittels exaktem Test nach Fisher, da Zellenhäufigkeit zu gering (< 5).

^a Die Patienten hatten u.U. mehr als einen Fremdkörper.

^b Hierzu wurden vornehmlich Stents und künstliche Gefäßprothesen gezählt.

^c Es zählten zentral-nervöse Fremdkörper beispielsweise in Form von ventrikulo-peritonealen Shunts.

^d Intraartikuläre Fremdkörper waren hauptsächlich orthopädischen Ursprungs in Form von Gelenkprothesen.

^e Enthält auch implantierte Kardioverter-Defibrillatoren (ICD).

^f Umfasst alle Patienten, die jemals eine künstliche oder biologische Herzklappe erhalten haben.

^g Als urologische Fremdkörper zählten beispielsweise DJ-Harnleiterschienen.

^h Bezieht sich auf Patienten, bei denen während ihres Aufenthaltes der Nachweis einer nasalen Besiedlung durch *S. aureus* vorlag.

Während des stationären Behandlungsaufenthaltes wurde bei 70,6% (303/429) der Patienten mindestens eine Folgeblutkultur abgenommen (Abb. 13). In 8,1% (38/467) der Patienten war dies nicht möglich, da die Patienten innerhalb kurzer Zeit bereits verlegt wurden oder verstorben waren (Abb. 13).

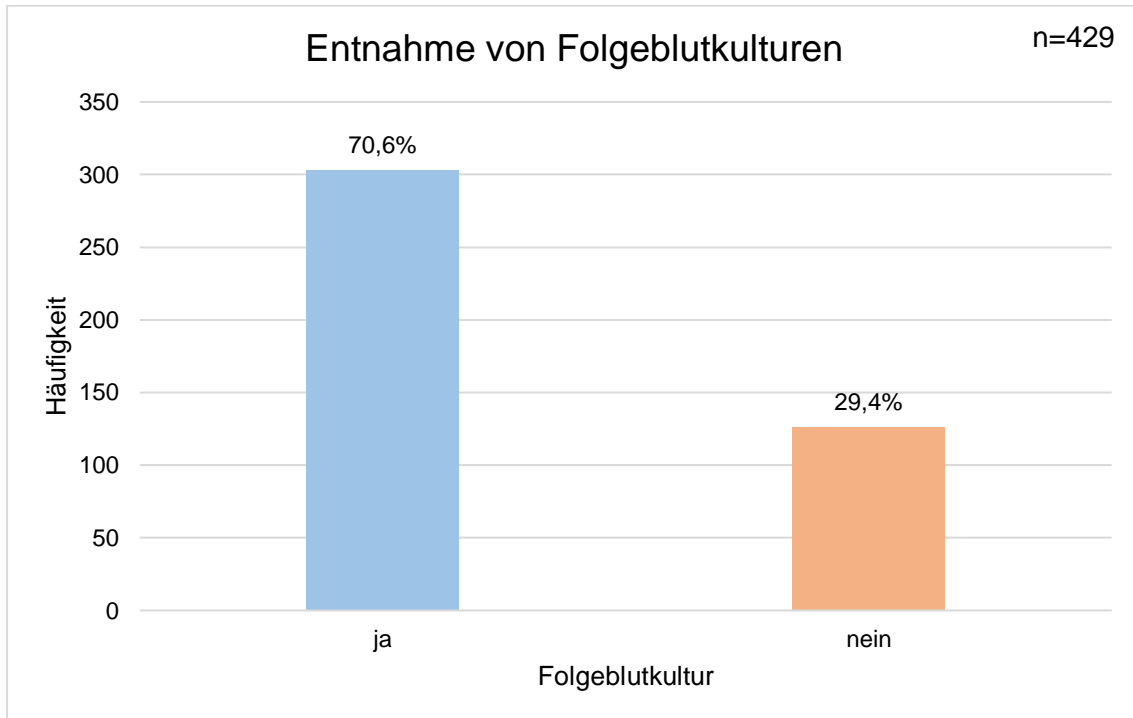


Abbildung 13: Häufigkeit der Folgeblutkulturen. Patienten, bei denen die Entnahme einer Folgeblutkultur nicht möglich war, wurden in der Abb. nicht berücksichtigt. Bei 303 der 429 (70,6%) der Patienten wurde mindestens eine Folgeblutkultur entnommen.

3.9. Weiterer Erregernachweis

Generell konnte bei 63,0% der Patienten (294/467) mit BK-Nachweis von *S. aureus* das Bakterium auch an mindestens einer weiteren Lokalisation isoliert werden. Bei diesen Lokalisationen handelte es sich meist um Haut- und Wundabstriche, Bronchialaspirat oder Urinproben, die u.U. auch den Focus darstellten. Abb. 14 gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten, bei denen während des Aufenthaltes MRSA oder MSSA aus dem Nasen- und Rachenraum oder aus einer Folgeblutkultur isoliert werden konnte. Bei 82 Patienten fanden sich positive Nasen-Rachenabstriche, während bei 31 Patienten *S. aureus* aus einer weiteren BK als der initialen isoliert werden konnte (Abb. 14). Bei 9 Patienten fand sich der Erreger während des Aufenthaltes sowohl im Nasen-/Rachenraum als auch in einer weiteren BK (Abb. 14).

Somit lag der Anteil eines weiteren Nachweises von *S. aureus* in Folgeblutkulturen bei 8,5% (Abb. 14). Von den 71 Patienten, deren Bakteriämie durch MRSA ausgelöst wurde, ließ sich in insgesamt 13 Fällen (18,3%) auch eine Besiedlung des Nasen-/Rachenraumes beobachten. Bei Patienten, die mit MRSA besiedelt waren, kam es nicht häufiger zur Entwicklung einer Bakteriämie im Vergleich zu den mit MSSA besiedelten Patienten (OR=0,8247, 95%-KI=0,4229-1,5821; p=0,5620).

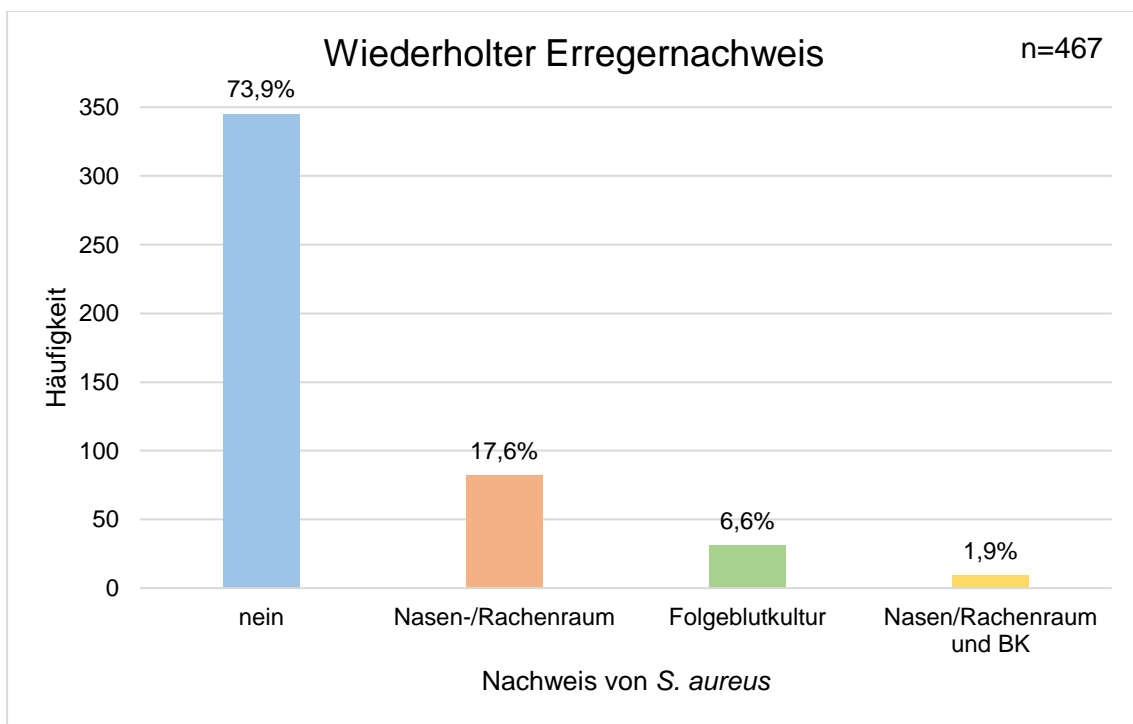


Abbildung 14: Häufigkeit des wiederholten Erregernachweises. Bei 73,9% der 467 untersuchten Patienten konnte kein weiterer Nachweis von *S. aureus* in einer Folgeblutkultur oder in einem Nasen-/Rachenabstrich gefunden werden. In 17,6% der Fälle fand sich eine Besiedlung des Nasen-/Rachenraums.

3.10. Komplikationen und Letalität

Als Komplikationen wurden septischer Schock, Multiorganversagen (MOV) und metastatische Absiedlungen in Form von septischen Embolien in anderen Organsystemen gewertet. Insgesamt entwickelten 76,7% (358/467) der Patienten keine Komplikation, die gesichert auf die Bakteriämie zurückzuführen gewesen wäre. Bei 3,2% (15/467) war die Datenlage unzureichend. Diese Patienten wurden unter „nicht auswertbar“ zusammengefasst. Bei 20,1% (n=94) der Patienten trat mindestens eine akute Komplikation während des Behandlungszeitraumes auf. Den größten Anteil der Komplikationen bildete die Ausprägung eines septischen Schocks in Zusammenspiel mit einem septischen Multiorganversagen (MOV) mit 47,9% (45/94) (Abb. 15). Ein alleiniger septischer Schock zeigte sich bei 27,7% (26/94) der Patienten, während septische Absiedlungen in 17 Fällen auftraten (18,1%).

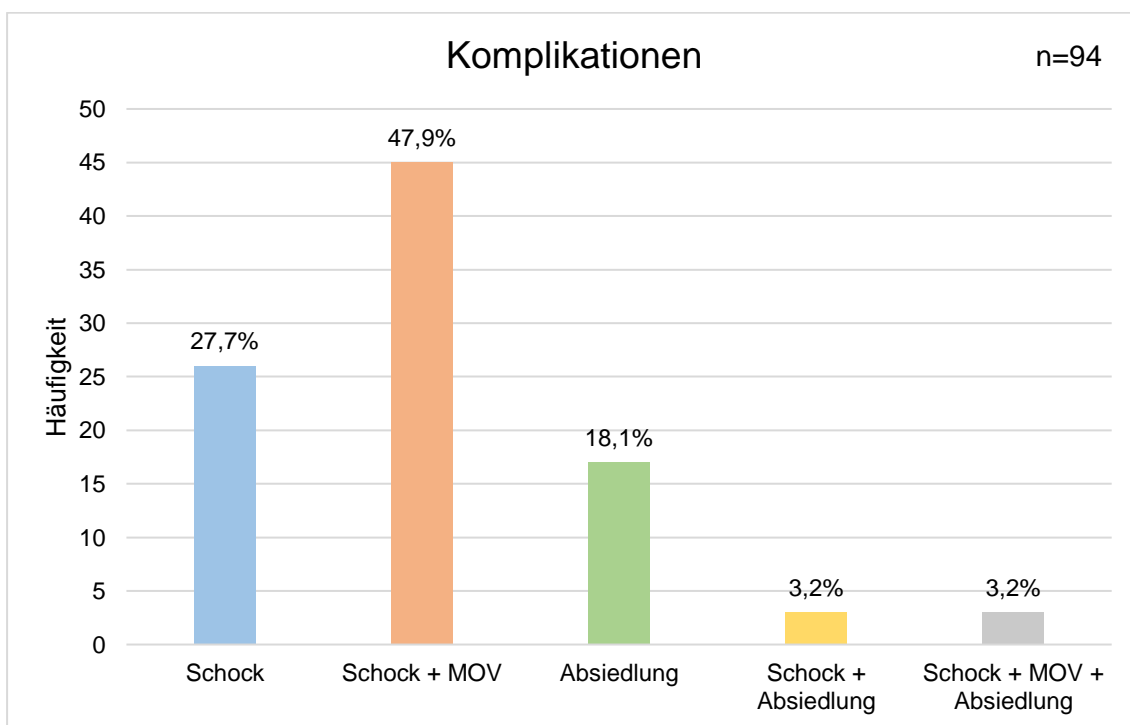


Abbildung 15: Komplikationen. 47,9% der Patienten erlitten als Komplikation einen septischen Schock in Kombination mit einem Multiorganversagen (MOV). Weiterhin häufig unter den Komplikationen war der alleinige septische Schock (27,7%) und septische Embolien/Absiedlungen in andere Organsysteme (18,1%).

Insgesamt waren 38 Frauen und 56 Männer (20,8%) von Komplikationen der *S. aureus* - Bakteriämie betroffen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Komplikationsrate ($\chi^2=1,434$; $df=1$; $p=0,231$).

Weiterhin wurde kein signifikanter Unterschied zwischen MRSA und MSSA in Bezug auf die Komplikationsrate festgestellt ($\chi^2=2,246$; $df=1$; $p=0,134$). Dies bestätigte sich auch bei Analyse der einzelnen Behandlungsjahre (2012: $p=0,33$; 2013: $p=0,176$; 2014: $p=0,817$; 2015: $p=0,173$). Bezüglich einer erhöhten Komplikationsrate ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bekanntem Focus und unidentifiziertem Focus feststellen (21,4% vs. 20,7%; $\chi^2=0,027$; $df=1$; $p=0,869$). Dies galt auch für das Vorliegen eines medizinischen Fremdkörpers ($p=0,692$), sowie für die Faktoren Diabetes mellitus ($p=0,259$) und chronische Niereninsuffizienz ($p=0,050$).

In der Gruppe der intensiv-stationär behandelten Patienten konnte ein signifikanter Unterschied gegenüber der Patienten ohne Notwendigkeit einer intensiv-stationären Betreuung beobachtet werden ($p<0,01$) und es kam 2,9-mal häufiger zu einer Komplikation ($OR=2,948$; 95%-KI=1,827-4,756; $p<0,0001$) als bei den auf Normalstation behandelten Patienten (Intensivstation 35,3% vs. 15,6% Normal- und IMC-Station; Abb. 16).

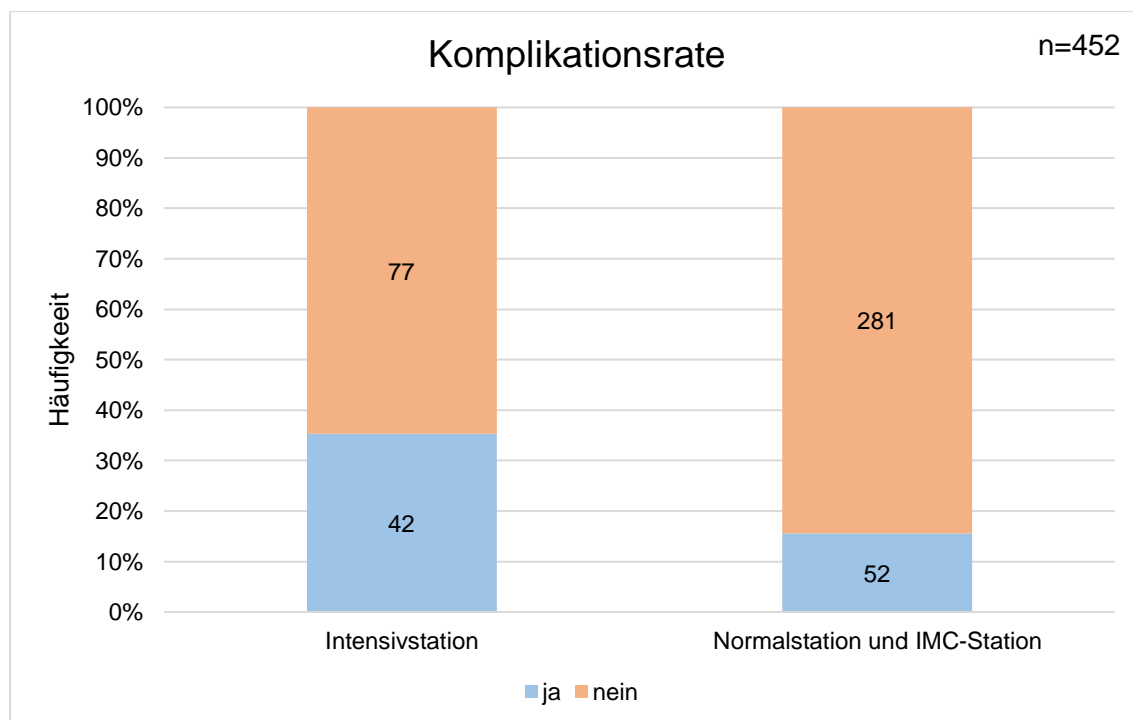


Abbildung 16: Komplikationsrate bei intensiv-stationärer Behandlung. 42 Patienten, die auf Intensivstation behandelt wurden, erlitten im Verlauf eine Komplikation. Im Gegensatz dazu erlitten 52 Patienten ohne Notwendigkeit einer intensiv-medizinischen Behandlung eine Komplikation.

Von den Patienten, deren Datenlage zu Komplikationen vollständig war (n=452), wurde in 450 Fällen der CRP-Wert und in 303 Fällen der PCT-Wert bestimmt. Der mittlere CRP-Wert von Patienten, die während ihres Aufenthaltes keine Komplikation erlitten, lag bei 191,5 mg/dl, der Median betrug 179,4 mg/dl (SD=109,6; Range=1,4-533,3 mg/dl; IQR=105,1-270,3). Bei Patienten, die eine komplizierte Bakteriämie entwickelten, lag der Mittelwert bei 222,3 und der Median bei 217,4 (SD=114,3; Range=17,0-501,7; IQR=116,9-319,2).

Der mittlere PCT-Wert bei Patienten mit komplizierter Bakteriämie lag bei 21,3 ng/ml (Median=9,4 ng/ml; SD=32,9; Range=0,04-164,7; IQR=1,77-26,5), während der Mittelwert bei unkomplizierten Verläufen bei 9,9 ng/ml lag (Median=1,6; SD=30,8; Range=0,05-341,0; IQR=0,4-5,1).

Sowohl für den Mittelwert des CRP-Wertes ($p=0,017$) als auch für den Mittelwert des PCT-Wertes ($p=0,008$) konnte ein signifikanter Unterschied abhängig von einer komplizierten bzw. unkomplizierten Bakteriämie ermittelt werden.

Letalität bei Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie

Während des Aufenthaltes verstarben 25,2% (117/465) der Patienten. Ob dies auf die Bakteriämie selbst oder auf die vorliegenden Komorbiditäten zurückzuführen war, konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht eindeutig bestimmt werden.

Die Letalität steigerte sich innerhalb von 30 Tagen auf 119, innerhalb von 60 Tagen auf 120 und innerhalb von 90 Tagen schließlich auf 124 Patienten (Abb. 17).

Die 30-Tagesletalität nach Diagnose einer *S. aureus* – Bakteriämie betrug 32,9%. Innerhalb von 60 Tagen stieg die Letalität auf 35,1% und nach 90 Tagen war eine Gesamt-Letalität von 37,6% erreicht (Abb. 17).

Bei zwei Patienten ließ sich bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes keine Aussage mehr über den Verlauf machen, so dass diese unter „Lost to Follow-up“ eingeordnet wurden. Die Anzahl der Patienten, die unter „Lost-to-Follow-up“ gelistet werden mussten, erhöhte sich während 30 Tagen auf 105, innerhalb von 60 Tagen auf 125 und während 90 Tagen auf insgesamt 137 Patienten. Somit war über den weiteren Verlauf bei 29,3% (137/467) der Studienpopulation keine Aussage möglich.

Die während des Aufenthaltes verstorbenen Patienten waren signifikant älter als die überlebenden Patienten (71,4 vs. 63,6 Jahre; $p>0,001$).

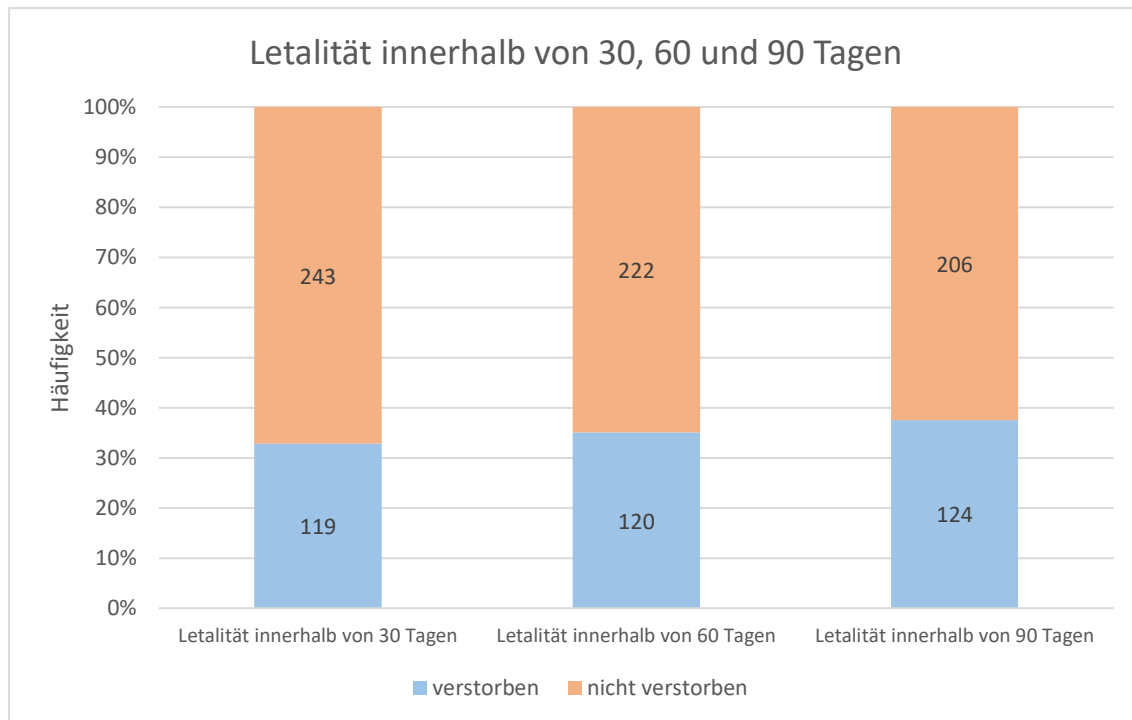


Abbildung 17: Letalität innerhalb von 30, 60 und 90 Tagen. Patienten, über deren weiteren Verbleib keine Aussage möglich war, wurden nicht berücksichtigt (29,3% im Verlauf).

Patienten, deren Zustand eine intensiv-stationäre Behandlung notwendig machte, hatten eine 4,3-fach erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit als Patienten, die nicht einer solchen Behandlung bedurften (OR=4,298; 95%-KI=2,73-6,765; $p < 0,0001$; Intensivstation 48,7% vs. 18,1% Normal- und IMC-Station; Abb. 18).

Bei 244 Patienten (52,2%) handelte es sich um eine ambulant erworbene Blutstrominfektion mit *S. aureus*, welche innerhalb von höchstens 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus detektiert wurde. Dementsprechend hatten 43,7% (204/467) der Patienten eine nosokomial erworbene Infektion, die erst später als 48 Stunden nach Aufnahme auftrat. Bei 19 Patienten konnte der Zeitpunkt der Entnahme der BK nicht festgestellt und daher auch keine Zeitspanne vom Tag der Aufnahme bis zur Diagnose einer *S. aureus* - Bakteriämie berechnet werden (4,1%). Von den Patienten deren Angaben zu Letalität und Zeitpunkt der BK-Entnahme vollständig waren, starben 26,1% (53/203) der Patienten mit nosokomial und 23,9% (58/243) der Patienten mit ambulant erworbener Blutstrominfektion. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Letalitätsrate zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Bakteriämien verifizieren ($\chi^2=0,297$; $df=1$; $p=0,586$; OR=0,887; 95%-KI=0,5777-1,364).

Es ließ sich im Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in Zusammenhang mit dem Ausgang der Infektion ermitteln ($\chi^2=1,646$; $df=1$; $p=0,200$).

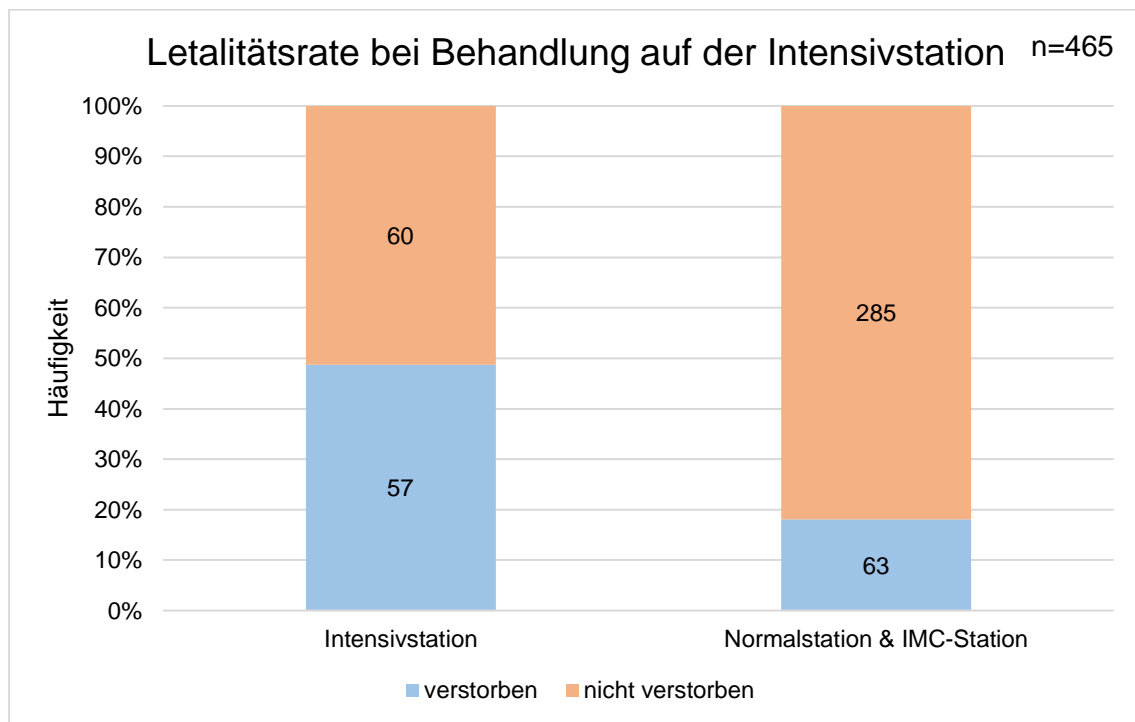


Abbildung 18: Letalitätsrate bei Behandlung auf der Intensivstation. Von den insgesamt 117 während des Aufenthaltes verstorbenen Patienten befanden sich 48,7% (57/117) zu diesem Zeitpunkt in intensivmedizinischer Behandlung.

Während des Aufenthaltes verstarben 42,9% der Patienten, bei denen sich ein MRSA-Isolat in der BK fand und 22,0%, bei denen ein MSSA-Isolat aus der BK isoliert werden konnte (Abb. 19).

Für die Jahre 2012-2015 ließ sich ein signifikanter Unterschied in der Letalität abhängig vom Resistenzmuster feststellen ($\chi^2=13,704$; $df=1$; $p<0,001$). Patienten mit MRSA verstarben 2,7-mal so häufig wie Patienten, die MSSA in ihrer BK hatten ($OR=2,655$; 95%-KI=1,563-4,510) (Tab. 15).

Ebenso hatten Patienten, die das 55. Lebensjahr überschritten hatten, ein 2,7-fach erhöhtes Risiko während des Aufenthaltes zu versterben ($OR=2,67$; 95%-KI=1,427-4,985; $p=0,002$), wohingegen für die Faktoren Diabetes mellitus ($p=0,468$) und chronische Niereninsuffizienz ($p=0,087$) kein erhöhtes Risiko beobachtet werden konnte.

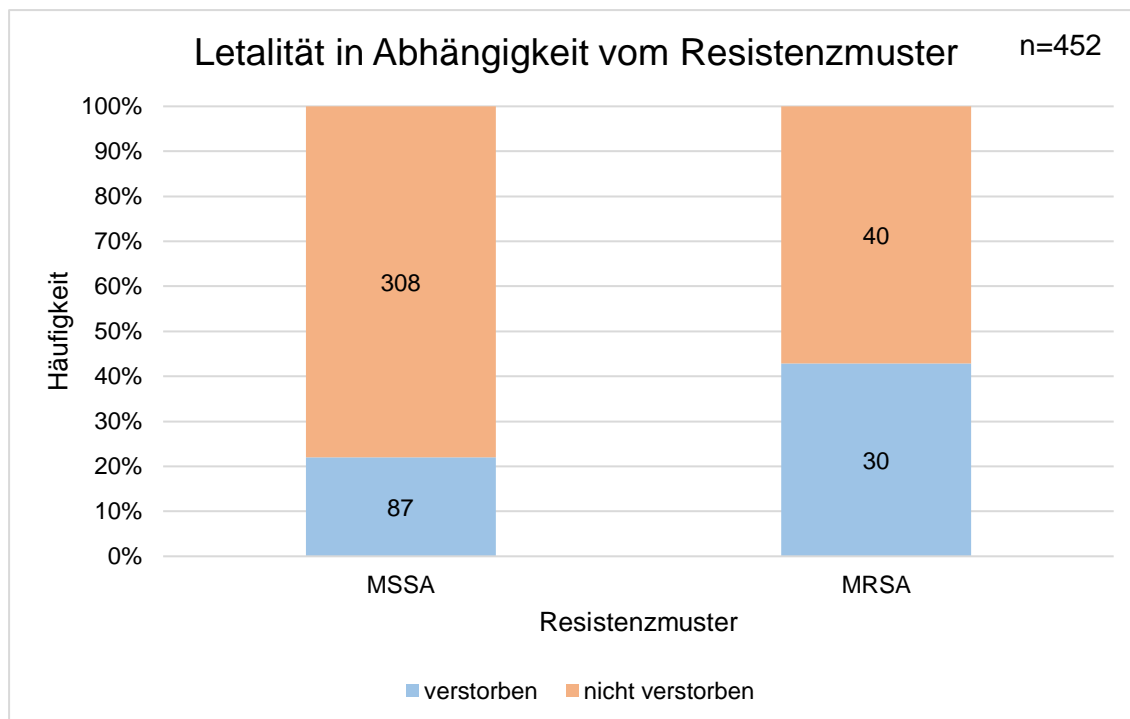


Abbildung 19: Letalität in Abhängigkeit vom Resistenzmuster des Erregers. 42,9% (30/70) der MRSA-Patienten vs. 22,0% (87/395) der MSSA-Patienten verstarben während des Aufenthaltes. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 15: Letalität in Abhängigkeit vom Resistenzmuster des Erregers

| Jahr | Letalität/Fälle gesamt (%) | Letalität durch MSSA (%) | Letalität durch MRSA (%) | OR (95%-KI) | p-Wert |
|-----------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------|
| 2012 | 24/102 (23,5) | 15/80 (18,8) | 9/22 (40,9) | 3,000 (1,083-8,308) | 0,03 |
| 2013 | 32/119 (26,9) | 24/103 (23,3) | 8/16 (50,0) | 3,292 (1,116-9,705) | 0,025 |
| 2014 | 41/135 (30,4) | 32/114 (28,1) | 9/21 (42,9) | | 0,176 |
| 2015 | 20/109 (18,3) | 16/98 (16,3) | 4/11 (36,4) | | 0,104 |
| 2012-2015 | 117/465 (25,2) | 87/395 (22,0) | 30/70 (42,9) | 2,655 (1,563-4,510) | <0,001 |

Bei 30,5% (106/347) der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben, wurde kein Focus identifiziert (Abb. 20). Es verstarben prozentual mehr Patienten mit unidentifiziertem Focus als Patienten, deren Focus identifiziert werden konnte (43,4% vs. 28,6%). Zudem konnte ein schwacher signifikanter Unterschied in Bezug auf die 30-Tages-Letalität festgestellt werden ($\chi^2=7,244$; $df=1$; $p=0,0075$; $\Phi=0,144$).

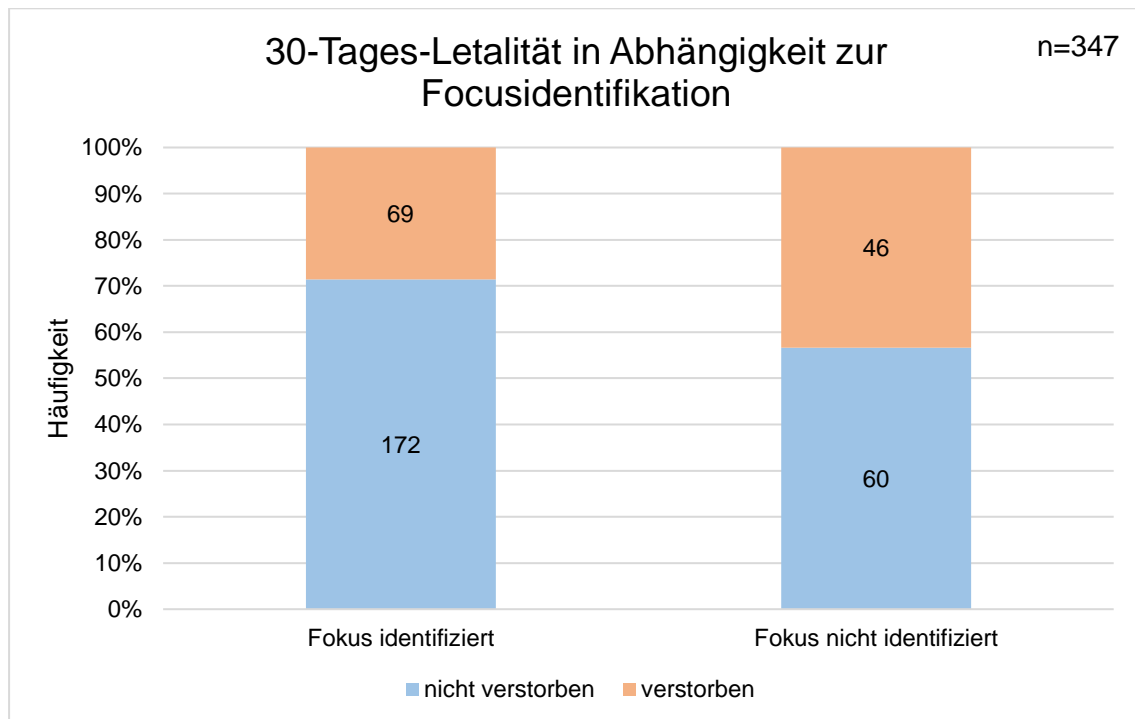


Abbildung 20: 30-Tages-Letalität in Abhängigkeit von der Focusidentifikation. Bei 106 Patienten konnte der Focus nicht identifiziert werden. Davon verstarben 43,4% (46/106), während 28,6% (69/241) der Patienten mit identifiziertem Focus ebenfalls verstarben.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten von 467 Patienten des UKS ausgewertet, welche im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015 behandelt wurden und bei denen eine *S. aureus* - Bakteriämie diagnostiziert wurde. Hierbei handelt es sich um eine Krankheitsentität mit hoher Letalität, wobei 25,2% (117/465) der Patienten bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben. Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome waren insbesondere eine Blutstrominfektion mit MRSA ($p < 0,001$), ein höheres Alter > 55 Jahre ($p = 0,002$) und ein nicht identifizierter Focus ($p = 0,0075$). Auch die Behandlung auf der Intensivstation ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu versterben einher ($p < 0,0001$), wobei dies natürlich generell der Tatsache geschuldet sein könnte, dass die komplizierteren Verläufe mit allgemein höherem Risiko besonders häufig intensiv-medizinisch behandelt werden. Das männliche Geschlecht ($p = 0,200$) sowie das Vorliegen einer Diabetes mellitus-Erkrankung ($p = 0,468$) oder einer chronischen Niereninsuffizienz ($p = 0,087$) stellten in diesem Patientenkollektiv des UKS keinen eindeutigen Risikofaktor dar.

94 Patienten (20,1%) erlitten wenigstens eine Komplikation in Form eines septischen Schocks, eines MOVs oder septischer Absiedlungen. Als häufigste Komplikation ließ sich ein septischer Schock kombiniert mit einem MOV feststellen (47,9%; 45/94). In Bezug auf eine erhöhte Komplikationsrate konnte nur der Aufenthalt auf der Intensivstation als signifikanter Risikofaktor verifiziert werden ($p < 0,01$). Die Wahrscheinlichkeit unter intensiv-medizinischer Betreuung eine Komplikation zu erleiden war 2,9-fach erhöht ($OR = 2,948$; 95%-KI=1,827-4,756). Interessanterweise sind die Fallzahlen einer *S. aureus* - Bakteriämie in den analysierten Jahren recht stabil geblieben, dennoch sank von 2012 bis 2015 die Rate an Patienten mit MRSA-Blutstrominfektionen deutlich (22% vs. 10%).

Intravenöse Katheter-Systeme stellten den weitaus häufigsten Focus einer *S. aureus* - Bakteriämie dar (23,1%), gefolgt von Haut- und Weichteilgewebsdefekten (15,4%). Eine Endokarditis konnte bei 4,9% der Patienten als Focus eruiert werden. Bei 135 Patienten (28,9%) konnte der Focus nicht identifiziert werden. Hier ließ sich ein Optimierungspotential hinsichtlich der Adhärenz an internationale Empfehlungen im Umgang mit *S. aureus* - Bakteriämien feststellen (163). So wurde oft keine konsequente Focusdiagnostik betrieben. Bei 42,0% (196/467) der Patienten wurde weder eine TTE noch eine TEE oder eine andere Bildgebung zur Focusidentifizierung beispielsweise in Form einer Ganzkörper-CT durchgeführt. Möglicherweise gründet die fehlende Umsetzung der Leitlinienempfehlungen auf einem mangelnden Wissen über die Notwendigkeit der Durchführung einer Echokardiographie oder einer weiteren adäquaten Bildgebung zur Focusidentifizierung, welche entscheidende Grundlage für die spezifische Behandlung der Patienten bildet, da nicht jede antibiotische Substanz in dem betroffenen Gewebe eine entsprechende Wirksamkeit besitzt und bei persistierendem Focus (z.B.

Endokarditis) ohne Focussanierung allein durch Antibiose zumeist keine Heilung möglich ist. Eine weitere mögliche Ursache könnte auch die Unkenntnis darüber sein, mit welcher hoher Letalität eine *S. aureus*-Bakteriämie vergesellschaftet ist. Des Weiteren wurde bei 27,0% (126/467) der Patienten keine Folgeblutkultur abgenommen, obwohl dies entscheidend ist, um Patienten mit einem unerkannten Focus zu identifizieren, da solche Patienten unter adäquater Therapie meist persistierend positive Blutkulturen aufweisen.

Als angemessene Sanierungsmaßnahme wurde je nach Art des Focus beispielsweise eine chirurgische Sanierung, ein Katheterwechsel oder eine -entfernung gewertet, welche bei 54,8% der Patienten (238/434) durchgeführt wurden. Dies muss natürlich in Zusammenhang mit der allgemeinen Focusidentifikation betrachtet werden, da ohne bekannten Focus keine adäquate Sanierungsmaßnahme ergriffen werden kann. Dies bedeutet, dass mit Verbesserung der Focusidentifikation auch gleichzeitig eine Optimierung der Sanierungsmaßnahmen erfolgen kann, was nachhaltig zur Behandlung und Heilung der betroffenen Patienten beitragen würde.

Insgesamt konnte bei 111 Patienten ein Katheter als Focus eruiert werden. ZVKs stellten hier die häufigste Eintrittspforte für die Infektion dar (31,6%), gefolgt von PVKs (18,9%). 18 Patienten mit Katheter-assoziierte Bakteriämie entwickelten im Verlauf Komplikationen. Als Risikofaktoren für eine komplizierte Katheter-assoziierte Bakteriämie konnten lediglich das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ($p=0,016$) und ein höheres Alter ($p=0,015$) eruiert werden.

Da *S. aureus* zunehmend häufiger zu den Ursachen von Blutstrominfektionen zählt und eine solche Infektion eine hohe Sterblichkeit aufweist, sollte ein spezielles Augenmerk auf die frühzeitige Diagnose mit Hilfe von Blutkulturen und apparativen Diagnostikmaßnahmen zur schnellen Erkennung zu Grunde liegender Erkrankungen, wie transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie bei Endokarditis, gelegt werden.

Wichtig ist in diesem Sinne auch die Kenntnis erkrankungsspezifischer Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, steigendes Alter und das Vorhandensein von ZVK-Systemen, um stark gefährdete Patienten und Komplikationen, die sich aufgrund dieser Risikofaktoren ergeben, erkennen zu können.

Obwohl verschiedene Faktoren wie beispielsweise das vermehrte Aufkommen von *S. aureus*-Bakteriämie bei Patienten höheren Alters oder das Auffinden von intravenösen Kathetern als hauptsächlicher Focus in der Analyse bestätigt werden konnten, gibt es doch einige Punkte, in denen die Resultate dieser Stichprobe nicht mit Ergebnissen aus gängigen Publikationen übereinstimmen.

4.1. Infektionsfoci und Komorbiditäten

Zu den häufigsten Infektionsursprüngen dieses Patientenkollektivs zählten intravenöse Katheter (23,1%), Haut- und Weichteilerkrankungen (15,4%) und Endokarditiden (4,9%). Dies deckt sich mit verschiedenen Studien (19, 39, 78, 80) (Tab. 16). In der von *Kaasch et al.* untersuchten Stichprobe an verschiedenen deutschen Kliniken konnten ebenfalls Katheter-Systeme als häufigster Focus (33,9%) beobachtet werden, gefolgt von Endokarditiden (9,5%) und Haut-Weichteilinfektionen (8,3%) (80). Jedoch lag die Rate unidentifizierter Foci im Patientenkollektiv des UKS höher (28,9% vs. 20,2%) (80). Verglichen mit dem Studienkollektiv von 467 Patienten des UKS wurden in der Studie von *Kaasch et al.* jedoch nur 256 Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie in einem Zeitraum von 14 Monaten untersucht, von denen wiederum 88 Patienten aufgrund mangelnder Datenlage ausgeschlossen wurden. Zudem wurden nicht nur Patienten eines Klinikums untersucht, sondern Patientenverläufe von insgesamt zehn deutschen Universitätskliniken ausgewertet, wodurch sich beispielsweise die Raten an unidentifizierten Foci ausgeglichen haben könnten.

Tabelle 16: Vergleich von Studien in Bezug auf den Infektionsfocus

| Autor | Ort der Studie und Zeitraum | Einschlusskriterien | Resultate |
|-------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Fätkenheuer et al. (39) | Köln (Januar 1997 – Dezember 2000) | Patienten mit positiver BK mit <i>S. aureus</i> (n=229) | Katheter-assoziiert 35%, infizierte Wunden 8%, Weichteilgewebe 7,4% |
| Johnson et al. (78) | Detroit (Januar 1996 – Dezember 1997) | Erwachsene mit mindestens 1 positiven BK mit <i>S. aureus</i> (n=226) | Katheter-assoziiert 24,3%, Weichteilgewebe 10,9%, Endokarditis 4,3% |
| Kaasch et al. (80) | Deutschland* (März 2009 – Mai 2010) | Erwachsene ≥ 18 Jahre mit positiver BK und klinischen Zeichen einer Infektion (n=168) | Katheter-assoziiert 33,9%, Endokarditis 9,5%, Weichgewebe 8,3% |

* In dieser Studie wurden Patienten von insgesamt 13 deutschen Universitätskliniken untersucht (Köln, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Hannover, Homburg/Saar, Jena, Ulm und Würzburg).

Fowler et al. beschäftigten sich hauptsächlich mit Katheter-assoziierten Bakteriämien und deren Risikofaktoren für die Entwicklung von hämatogenen Komplikationen (44). Ergebnisse dieser Untersuchung waren u.a., dass körperfremde Implantate ($RR=4,02$; 95%-KI=1,74-9,27; $p<0,001$), die Dialysepflichtigkeit ($RR=3,84$; 95%-KI=2,08-7,10; $p<0,001$) oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus ($RR=1,85$; 95%-KI=1,05-3,26; $p=0,04$) eine Rolle in der Entwicklung von Komplikationen spielten (44). Die Analyse der hier untersuchten Stichprobe konnte diese Erkenntnisse weder für Diabetes mellitus noch für das Vorliegen von medizinischen Fremdkörpern bestätigen. Eine chronische Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung stellte jedoch auch in diesem Kollektiv einen signifikanten Risikofaktor dar ($OR=3,724$; 95%-KI=1,233-11,342; $p=0,016$).

Hierbei wurde jedoch nicht nach dem Vorhandensein einer Dialysepflichtigkeit unterschieden, sondern generell eine bestehende chronische Niereninsuffizienz in jedem Stadium betrachtet. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und dem Auftreten von *S. aureus* – Bakteriämien, besteht mutmaßlich darin, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vermehrt intravaskuläre Zugänge zur Hämodialyse besitzen. Auch der möglicherweise seltenere Wechsel der liegenden Gefäßkatheter aufgrund eines gegebenenfalls schlechteren Gefäßstatus, könnte eine weitere Erklärung für die vermehrte Komplikationsrate bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz darstellen.

Allerdings gibt es Unterschiede zwischen den Definitionen für hämatogene Komplikationen von *Fowler et al.* und den Definitionen für Komplikationen in dieser Arbeit. Als hämatogene Komplikationen bestimmten *Fowler et al.* das Vorliegen einer infektiösen Endokarditis, einer septischen Arthritis oder einer vertebrealen Osteomyelitis ausgelöst durch hämatogene Streuung der Infektion, während in der Studie über die Patienten des UKS Komplikationen als septischer Schock, MOV oder septische Absiedlungen definiert wurden. Somit lässt sich kein vollständiger Vergleich zwischen beiden Studien durchführen.

98,7% (448/454) der untersuchten Patienten wiesen mindestens eine Nebenerkrankung auf. Bei 13 Patienten konnten keine Daten bezüglich der Komorbiditäten erhoben werden. Die mit Abstand häufigste Erkrankungsentität stellten kardiovaskuläre Ereignisse dar (59,0%). Auch Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz waren häufig im Patientenkollektiv vertreten. 55,3% der Patienten litten entweder an Diabetes mellitus, einer chronischen Niereninsuffizienz oder beiden Erkrankungen. Diese Inzidenzraten decken sich mit anderen Studien, deren Thema die Identifizierung von möglichen Risikofaktoren einer *S. aureus* - Bakteriämie ist (39).

4.2. Komplikationen und Letalität

Während eine Schweizer Studie (81) erhöhtes Alter und eine chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome bei *S. aureus* - Bakteriämie beobachteten, konnte dies für die hier untersuchte Stichprobe nicht bestätigt werden. Weder Diabetes mellitus ($p=0,468$) noch eine chronische Niereninsuffizienz ($p=0,087$) waren im Gesamtkollektiv signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Lediglich bei Katheter-assoziiierter Bakteriämie konnte für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine erhöhte Sterblichkeitsrate beobachtet werden ($OR=3,724$; 95%-KI=1,223-11,342; $p=0,016$).

In Bezug auf das Alter als Risikofaktor waren die Ergebnisse ähnlich im Vergleich zu publizierten Arbeiten, so zeigte sich beispielsweise eine erhöhte Sterblichkeit bei älteren Patienten.

Im Hinblick auf eine erhöhte Komplikationsrate bei fortgeschrittenem Alter konnte im hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das männliche Geschlecht gilt als Risikofaktor, eine *S. aureus* - Bakteriämie zu entwickeln bzw. einen schwerwiegenderen Verlauf eben dieser zu erleiden (71, 94). Die hier untersuchte Stichprobe bestand zum Großteil aus männlichen Patienten (64,7%) und im Vergleich mit allen Patienten, die von 2012-2015 am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden, ließ sich auch hier ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für Männer beobachten, an einer *S. aureus* - Bakteriämie zu erkranken ($OR=1,79$; 95%-KI=1,48-2,17; $p<0,0001$).

Nach Erkenntnissen von *Morgan et al.* haben Männer, die das 75. Lebensjahr überschritten haben, das höchste Risiko eine MRSA-Infektion zu erleiden (111), was beispielsweise daran liegen könnte, dass in diesem Fall zwei unabhängige Risikofaktoren zusammenkommen, nämlich zum einen das männlichen Geschlecht und zum anderen das höhere Alter. Eine Infektion mit MRSA war lange beinahe ausschließlich mit Krankenhausaufenthalten assoziiert (95), wobei dies aufgrund des Trends zu immer kürzeren stationären Behandlungen zunehmend auch zu einem Problem im ambulanten Bereich führen könnte. Aus dem Risikofaktor Alter und der damit verbundenen vermutlich größeren Anzahl an Komorbiditäten, die zu vermehrten Aufenthalten in Krankenhäusern führen können, resultiert möglicherweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Besiedlung, die für sich genommen schon als Risikofaktor für eine nachfolgende Infektion gilt (52, 168).

Bezüglich der Komplikations- ($p=0,231$) und Letalitätsrate ($p=0,200$) konnte innerhalb der Patientengruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass Männer dieses Patientenkollektivs im Vergleich zu den Frauen weder signifikant häufiger von einer MRSA-Bakteriämie betroffen waren noch deren Outcome der Infektion schlechter als das des weiblichen Geschlechts war und somit nicht zu den Erkenntnissen von *Morgan et al.* kongruent sind.

117 Patienten verstarben während ihres initialen Aufenthaltes in der Klinik. Davon befanden sich 48,7% (57/117) in intensivmedizinischer Betreuung. Hier ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Letalität und Behandlung auf einer Intensivstation beobachten ($p < 0,01$). Patienten mit Bedarf einer intensivmedizinischen Betreuung verstarben 4,3-mal so häufig wie andere Patienten während des initialen Krankenhausaufenthaltes. Eine Metaanalyse von *Whitby et al. 2001* beschrieb eine intensivmedizinische Behandlung als einen Risikofaktor, der in verschiedenen Studien unterschiedliche, zum Teil diskordante Ergebnisse hervorgebracht hat (166), während *Kaech et al.* besonders für ambulant erworbene *S. aureus* - Bakteriämie-Fälle eine signifikant erhöhte Letalitätsrate im Falle einer intensiv-medizinischen Betreuung beobachtete (29% vs. 18%; $p = 0,05$) (81). Dies ist möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass bei Patienten mit ambulant erworbener Bakteriämie seltener ein Focus identifiziert wurde, was wiederum mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein kann und möglicherweise daher häufiger eine intensiv-medizinische Betreuung bedingt. Dieses Resultat konnte allerdings für das Patientenkollektiv des UKS nicht festgestellt werden. Es gab im Rahmen einer intensiv-medizinischen Behandlung keinen Unterschied bezüglich der Letalitätsrate zwischen ambulant und nosokomial erworbenen *S. aureus* – Bakteriämien.

Ob eine Infektion mit MRSA ein höheres Letalitätsrisiko aufweist als eine Infektion mit MSSA, wird z.T. kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von *Cosgrove et al.* fand zwar in 77,4% der verglichenen Studien keine signifikant erhöhte Letalität bei MRSA-Bakteriämie, jedoch ließ sich bei einer gemittelten Analyse aller ausgewählten Studien trotz deren Heterogenität eine erhöhte Letalität für Patienten mit MRSA eruieren ($RR = 1,42$; 95%-KI=1,25-1,63; $p < 0,001$) (30). Die Heterogenität der verschiedenen verglichenen Studien ergibt sich vermutlich daraus, dass zum Teil nicht nur ein einzelner Faktor in Zusammenhang mit der Letalität betrachtet wurde. Ebenso beschreiben *Whitby et al.* in einer anderen Metaanalyse der Bakteriämie mit MRSA eine erhöhte Letalität ($RR = 2,12$; 95%-KI=1,76-2,57; $p < 0,001$) (166). *Shurland et al.* berichten über eine Letalität von 34,2% bei Patienten mit MRSA-Bakteriämie im Gegensatz zu 19,6% bei MSSA-Bakteriämie (144), ebenso wie *Patel et al.* (46,7% vs. 19,4%; $p = 0,009$) (124). Auch eine Untersuchung, durchgeführt in England, eruierte in einer komparativen Kohorten-Studie eine signifikant erhöhte Sterblichkeit in der Patientengruppe mit MRSA (MRSA: 11,8% vs. MSSA: 5,1%; $RR = 2,32$; 95%-KI=1,42-3,79; $p < 0,001$) (107).

In einer weiteren europäischen Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten mit einem MRSA-Isolat in der BK 1,8-fach so häufig innerhalb von 30 Tagen verstarben verglichen mit Patienten, aus deren BK sich MSSA isolieren ließ ($OR = 1,8$; 95%-KI=1,04-3,2) (92). Bei verzögertem Therapiebeginn trat dieser Unterschied noch deutlicher hervor (100). Die Resultate der erwähnten Studien werden in Tab. 17 detailliert zusammengefasst.

Tabelle 17: Vergleich von Studien bezüglich der Letalität von MSSA und MRSA

| Autor | Art der Studie und Zeitraum | Einschlusskriterien | Resultate |
|-----------------------|---|--|--|
| Cosgrove et al. (30) | Metaanalyse (Januar 1980 – Dezember 2000) | Studien die Fälle von MSSA <i>und</i> MRSA nach 1975 untersuchten (n=31) | 24 Studien (77,4%) ohne erhöhte Letalität bei Blutstrominfektion mit MRSA; 7 Studien (22,6%) erhöhte Letalität bei Blutstrominfektion mit MRSA; RR=1,42 95%-KI=1,25-1,63 p<0,001 |
| De Kraker et al. (92) | Prospektive Kohortenstudie (Europa, Juli 2007 – Juni 2008) | Patienten ≥18 Jahren mit Bakteriämie (MRSA n=248/ Kontrollen n=453; MSSA n=618/ Kontrollen n=1170) | Letalität MRSA vs. MSSA: OR= 1,8 95%-KI=1,04-3,2 |
| Lodise et al. (100) | Retrospektive Kohortenstudie (Detroit, Januar 1999 – Januar 2001) | Patienten mit <i>S. aureus</i> - Bakteriämie der DMC Microbiology Laboratory Database (MRSA n=170; MSSA n=183) | Letalität bei MRSA 30,6% vs MSSA 15,3%; p=0,001 |
| Melzer et al. (107) | Prospektive Kohortenstudie (London, Januar 1995 – Dezember 2000) | Erwachsene ≥16 Jahren mit nosokomialer <i>S. aureus</i> - Bakteriämie (n=815) | Letalität bei MRSA 11,8% vs. MSSA 5,1%; RR=2,32 95%-KI=1,42-3,79 p<0,001 |
| Patel et al. (124) | Retrospektive Kohortenstudie (Birmingham, 2005) | Intensiv-stationäre behandelte Patienten (n=416) | Letalität bei MRSA 46,7% vs. MSSA 19,4%; p=0,009 |

| Autor | Art der Studie und Zeitraum | Einschlusskriterien | Resultate |
|-----------------------|--|---|--|
| Shurland et al. (144) | Retrospektive Kohortenstudie (Baltimore, Oktober 1995 – Dezember 2000) | Patienten mit <i>S. aureus</i> -Infektion kompliziert durch eine Bakteriämie (n=438) | Letalität bei MRSA 34,2% vs. MSSA 19,6%; RR=1,7% 95%-KI=1,3-2,4 p<0,01 |
| Whitby et al. (166) | Metaanalyse (Januar 1978 – Dezember 2000) | Studien mit Informationen zu Patienten mit MSSA- und MRSA-Bakteriämie und Daten zur Letalität (n=9) | 8 Studien mit erhöhter Letalität bei MRSA-Bakteriämie; die Studie ohne signifikanten Unterschied hatte eine niedrige Fallzahl; RR=2,21 95%-KI=1,76-2,57 p<0,001 |

Auch beim Patientengut des UKS ließ sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate während des Klinikaufenthaltes bei Blutstrominfektion mit MRSA beobachten (OR=2,655; 95%-KI=1,563-4,510; p<0,001). So verstarben 42,9% der MRSA-Patienten während des initialen Klinikaufenthaltes verglichen mit 22,0% der MSSA-Patienten. Aktuelle Daten beschreiben einen rückläufigen Trend von MRSA-Infektionen (95). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass durch ein erhöhtes Wissen um MRSA-Besiedlungen sowie ein verbessertes hygienisches Management (z.B. Versuch der Dekolonisation von Individuen mit MRSA-Besiedlung im Nasen-Rachenraum, Einzelzimmeraufenthalt im stationären Setting) nicht nur eine MRSA-Infektion selbst, sondern auch ggf. schon eine vorherige Besiedlung der Patienten verhindert werden kann. Auch im Studienkollektiv des UKS ließ sich ein Rückgang der MRSA-Infektionen zwischen 2012 – 2015 von 21,6% auf 10,0% verzeichnen.

MRSA besitzt zwar generell keine größere Virulenz als MSSA, dennoch gibt es einen großen Unterschied bezüglich der Letalitätsrate. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der antibiotischen Therapie.

MRSA-Infektionen werden in der Regel mit einem Glykopeptid-Antibiotikum (z.B. Vancomycin) behandelt, da aufgrund des Resistenzmechanismus (verändertes Penicillin-Bindeprotein) eine Unempfindlichkeit gegenüber praktisch allen Beta-Laktam-Antibiotika besteht. Vancomycin weist jedoch eine schlechtere Gewebepenetration in Weichgewebe auf, sodass

möglicherweise am Ort der Infektion keine konstant hohen bakteriziden Wirkspiegel erreicht werden. Aus diesem Grund ist es auch wichtig, dass MSSA-Infektionen nicht mit Glykopeptid-Antibiotika als definitive Therapie behandelt werden sollten (obwohl diese laut Antibiogramm auch sensibel wären), sondern dass in solchen Fällen auf Beta-Laktam-Antibiotika (z.B. Flucloxacillin oder Cefazolin) zurückgegriffen werden sollte (48). Insbesondere bei MRSA-Endokarditis sollte ein höherer Talspiegel von Vancomycin von 15-25 mg/l angestrebt werden, um eine ausreichende Gewebepenetration zu erreichen. Dieser muss jedoch regelmäßig kontrolliert werden, um festzustellen, ob man sich im Rahmen der Therapie tatsächlich im therapeutischen Bereich bewegt und das Antibiotikum weder über- noch unterdosiert. Die Empfehlung über das Anstreben eines höheren Talspiegels gründet vor allem darauf, dass vermehrt Subpopulationen von *S. aureus* – Stämmen mit reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin auftreten (148). Da Vancomycin aber potentiell toxisch wirkt, sollte stets ein Drug-Monitoring und eine Überprüfung der Nierenretentionsparameter erfolgen.

In dieser Arbeit zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit bei älteren Patienten. Ältere Patienten sind häufig nicht nur von einer Komorbidität betroffen, sondern weisen eine Reihe von Nebenerkrankungen auf. Zudem nimmt die Funktion des Immunsystems aufgrund einer geringeren T-Zell-vermittelten Reaktion und einer verminderten B-Zell-vermittelten Antikörperproduktion im Alter ab (110). Daher ist es möglich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten bei Entwicklung einer *S. aureus* - Bakteriämie, der Identifikation des Infektionsfokus und der Letalität besteht. In der Tat fand sich zwischen dem Alter und der Letalität während des Aufenthaltes ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,002$).

In einem retrospektiven Studiendesign ist es meist nicht möglich, zu eruieren, ob die *S. aureus* -Bakteriämie der ursprüngliche Grund für den Tod des Patienten war, da viele ältere Patienten generell an einer höheren Rate an Komorbiditäten leiden, die per se bereits ein erhöhtes Risiko zu versterben mit sich bringen. Versterben die Patienten innerhalb kurzer Zeit nach Diagnose einer *S. aureus* - Bakteriämie, ist eine adäquate Focusdiagnostik und -sanierung möglicherweise nicht oder nur schwer umsetzbar. Falls ein Focus nicht identifiziert werden kann, erschwert dies zudem auch die Therapie, v.a. in Bezug auf eine lokale Therapie wie ein chirurgisches Debridement, welches z.B. bei einer Abszess-Ausräumung von großer Bedeutung wäre, oder die angemessene Länge einer antibiotischen Abdeckung.

Einige Studien hatten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Identifikation des Infektionsfokus und dem Outcome bei *S. aureus* - Bakteriämie berichtet (79, 114, 130). Demnach haben Patienten, deren Focus nicht identifiziert wurde ein höheres Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage nach Entwicklung einer *S. aureus* - Bakteriämie zu versterben. Ein Grund für ein schlechteres Outcome bei unidentifiziertem Focus kann beispielsweise die inadäquate Sanierung sein, was zu einer Persistenz des Infektfocus führen würde, da in diesem Fall weder ein chirurgisches Debridement noch eine Drainage möglich wäre. Sollte es sich um eine Infektion

von Fremdmaterial wie beispielsweise einer Gelenkprothese handeln, wäre es besonders wichtig, das infizierte Material zu entfernen, da aufgrund von Biofilmbildung ein erhöhtes Risiko für das Versagen einer antibiotischen Therapie besteht und es vermehrt zu Rezidiven kommen kann (163). In dieser Situation ist die Wahl der antibiotischen Substanz sehr entscheidend für das Outcome der Infektion, da die Gewebepenetration des Antibiotikums je nach Focus nicht immer ausreichend und auch der ggf. gebildete Biofilm nicht für alle Substanzen gleich gut zu durchdringen ist. Verbleiben die Fremdkörper im Körper, sollte auf Rifampicin als Kombinationspartner für die anti-infektive Therapie zurückgegriffen werden (163). Zudem sind durch *S. aureus* hervorgerufene Endokarditiden und Osteomyelitiden häufig oligosymptomatisch und dadurch nicht einfach zu diagnostizieren. Somit sollten diese Erkrankungen beispielsweise bei Fieber unbekannter Ursache immer mit in Betracht gezogen werden. Der Ausschluss einer durch *S. aureus* verursachten Endokarditis ist besonders wichtig, da der Verlauf oft akut und destruktiv ist, sodass hier häufiger der chirurgische Ersatz der betroffenen Klappe notwendig ist (163).

Auch in dem für diese Arbeit untersuchten Studienkollektiv konnte bestätigt werden, dass Patienten mit unidentifiziertem Focus eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben aufwiesen ($p=0,0075$). Diese Beobachtung unterstreicht, welche wichtige Rolle einer adäquaten Focussuche zukommt. Es kam zwar ab dem Jahre 2014 am UKS zu einem relevanten Anstieg der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen Durchführung von TTE/TEE-Untersuchungen, dennoch erhielten 42,0% (196/467) der analysierten Patienten keine Echokardiographie oder sonstige bildgebenden Verfahren, obwohl insbesondere eine Echokardiographie für die Diagnostik jeder *S. aureus* – Bakteriämie empfohlen wird (163).

Studien zeigten, dass auch speziellere Bildverfahren wie beispielsweise das PET/CT sinnvoll zur Suche nach dem Infektionsfocus oder nach metastatischen Absiedlungen eingesetzt werden könnten, da u.U. mittels dieser Techniken weitere Foci eruiert werden können, die mithilfe gewöhnlicher Bildgebung nicht zu identifizieren sind (6, 79, 154, 157). Wie auch bei *Kaasch et al.* beschrieben, sollte die Durchführung dieser neueren Verfahren erwogen werden, wenn mittels konventioneller Techniken kein Infektionsfocus identifiziert werden kann (und wenn keine Kontraindikation zur Durchführung dieser nuklearmedizinischen Untersuchung besteht), um eine frühzeitige und adäquate Therapie der Patienten zu ermöglichen und einen schwerwiegenden Verlauf rechtzeitig abzuwenden (79).

TTE und TEE spielen jedoch nicht nur für die Identifikation des Infektionsfocus eine wichtige Rolle, sondern sollten auch eingesetzt werden, um eine möglicherweise im Rahmen der *S. aureus*-Sepsis entstehende infektiöse Endokarditis als Komplikation zeitnah zu erkennen und zu therapieren.

Darüber hinaus ergab eine Studie von *Kaech et al.*, dass Patienten, deren Focus nicht identifiziert werden konnte, signifikant häufiger an Komplikationen litten (53% vs. 13%; $p<0,001$)

(81). Diese Ergebnisse konnten im hier untersuchten Patientenkollektiv nicht bestätigt werden (20,7% vs. 21,4%; $p=0,869$). Dass auch die Eradikation des Focus eine entscheidende Rolle bezüglich des Überlebens der Patienten darstellt, konnten in Studie von *Kim et al.* und *Johnson et al.* validiert werden (78, 84). Patienten, deren Focus nicht sanierbar war oder nicht saniert wurde, verstarben häufiger (54,2% vs. 45,8%; $p<0,001$), während der weitaus größte Anteil der Patienten, deren Infektionsfocus eradiziert worden war, die *S. aureus* - Bakteriämie überlebte (Sterblichkeit: 93,2% vs. 6,8%; $p=0,02$). Damit bestätigte *Kim et al.* (84) Ergebnisse, die zuvor von *Jensen* und Kollegen (76, 77) beobachtet worden waren. Die bereits erwähnte Studie von *Fowler et al.* zeigte, dass Patienten mit Katheter-assoziierte Bakteriämie, deren Focus mittels Katheterentfernung oder -wechsel nicht frühzeitig saniert wurde, ein statistisch signifikant schlechteres Outcome bezüglich hämatogener Komplikationen erlitten ($RR=8,99$; 95%-KI=2,15-37,5; $p=0,003$) (44), was sich in der Forderung nach einer konsequenten Focussanierung in aktuellen Leitlinien widerspiegelt (47, 108).

Weiterhin nicht zu unterschätzen ist der Stellenwert einer rechtzeitigen und erregergerechten antibiotischen Therapie der betroffenen Patienten, welche auch die konsequenten Focussanierung beinhaltet. Ein leitliniengerechtes Vorgehen kann zu einer deutlichen Reduktion schwerwiegender Verläufe führen (47, 78, 84, 108). Jedoch wurden diese Themen nicht explizit in der hier vorliegenden Arbeit untersucht, sondern werden in einer separaten Arbeit von *Mattias Schaege* thematisiert (138).

Demnach konnten intravasale Katheter als häufigster Infektionsfocus (23,1%) für eine *S. aureus* - Bakteriämie bei den Patienten des UKS eruiert werden. Risikofaktoren für die Ausbildung einer Katheter-assoziierten Bakteriämie waren lediglich eine chronische Niereninsuffizienz ($p=0,016$) und erhöhtes Alter ($p=0,015$).

Das männliche Geschlecht ($p=0,231$), das Alter >55 Jahre ($p=0,239$), eine Infektion mit MRSA ($p=0,134$) und ein unidentifizierter Focus ($p=0,869$) konnten als Risikofaktor für eine erhöhte Komplikationsrate ebenso wenig bestätigt werden wie das Vorliegen eines medizinischen Fremdkörpers ($p=0,692$), eines Diabetes mellitus ($p=0,259$) oder einer chronischen Niereninsuffizienz ($p=0,050$).

Die wichtigste Limitation dieser Arbeit liegt in dem retrospektiven Charakter. Hierdurch lassen sich Assoziationen beschreiben, jedoch ist dieser Studientyp nicht dazu geeignet, eine Kausalität durch den Nachweis von Ursache und Wirkung zu beweisen. Darüber hinaus waren oftmals Patientencharakteristika nicht auswertbar, da teilweise nur eine unzureichende Dokumentation der Patientendaten vorlag. Zudem handelte es sich bei der Patientengruppe lediglich um ein mittelgroßes Studienkollektiv.

Zusammenfassend lassen sich anhand der vorliegenden Arbeit folgende Aussagen zur *S. aureus*-Bakteriämie und deren Management am UKS treffen:

- Die Krankheitsentität der *S. aureus* – Bakteriämie ist noch immer ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit einer hohen Letalität, insbesondere bei älteren Patienten.
- Eine adäquate Focussuche inklusive Folgeblutkulturen ist essentiell für die Heilungschancen des Patienten, da bei nicht identifiziertem Focus die Persistenz der Infektion droht und die Wahl der richtigen antibiotischen Substanz erschwert ist sowie eine häufig notwendige Focussanierung (z.B. durch Debridement) verzögert wird. Es sollten daher regelhaft bei *S. aureus*-Bakteriämie eine echokardiographische Untersuchung sowie ggf. weitere Bildgebung durchgeführt werden.
- Zur Vermeidung von Komplikationen und letalen Verläufen sollte bei Diagnose einer *S. aureus* – Bakteriämie in Zusammenarbeit mit infektionsmedizinischen Fachrichtungen ein Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen etabliert werden (z.B. Wahl des Antibiotikums, Therapiedauer, Focussuche), um ein bestmögliches Outcome zu erzielen.

Schlussfolgerung

Die *S. aureus* - Bakteriämie stellt eine ernstzunehmende Erkrankung dar, die häufig durch schwerwiegende Verläufe mit einer hohen Letalitätsrate charakterisiert ist. Es ist wichtig, den Infektionsfokus der *S. aureus* - Bakteriämie so früh wie möglich zu identifizieren und eine rechtzeitige, adäquate Therapie einzuleiten. Zur Focussuche sollte die Durchführung einer Echokardiographie (TTE, TEE) als auch (je nach klinischer Situation) weiterer bildgebender Verfahren angestrebt werden. Falls mittels konventioneller bildgebender Verfahren kein Focus identifizierbar ist, sollte auch im Sinne des Patienten die Anwendung neuerer Techniken (beispielsweise PET/CT) erwogen werden.

In dieser Arbeit konnte eine hohe Letalität von *S. aureus*-Blutstrominfektionen dokumentiert werden, die sich bei MRSA-Infektionen nochmals deutlich erhöht zeigte. Zusammenhänge eines steigenden Sterblichkeitsrisikos bestanden dabei auch mit höheren Alter des Patienten und einer großen Anzahl an Komorbiditäten.

Es sollte ein größeres Augenmerk auf die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie einer *S. aureus* - Bakteriämie gelegt werden. Die adäquate Diagnostik beinhaltet die Durchführung einer konsequenten Focussuche, beispielsweise mittels TTE und TEE und die Abnahme von Folgeblutkulturen. Um eine ausreichende Therapie zu gewährleisten, sollten die antibiotischen Substanzen nach den Leitlinien gewählt werden und ggf. nach Antibiotogramm angepasst werden. In den vergangenen Jahren konnte eine Verbesserung des therapeutischen Managements dieses Krankheitsbildes am UKS beobachtet werden, jedoch sollten insbesondere die Intensität der Focussuche, die Abnahme der Folgeblutkulturen und die Berücksichtigung der Therapieempfehlungen infektionsmedizinischer Fachrichtungen weiter optimiert werden. Darüber hinaus könnte eine verstärkte Schulung des medizinischen Personal hinsichtlich der *S. aureus* - Bakteriämie hilfreich sein, um zu einer weiteren Verbesserung des klinischen Outcomes sowie zu einer reduzierten Letalität und Komplikationsrate beizutragen.

5. Quellen

1. Balows A, Trüper H, Dworkin M, Harder W, Schleifer K (1992) The prokaryotes: a hand-book on the biology of bacteria: Ecophysiology, isolation, identification, applications. 2nd ed., Vol. 4. Springer-Verlag, New York
2. Bangert S, Levy M, Hebert AA (2012) Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatric Dermatology* 29(3):243-248.
3. Becker P, Hufnagle W, Peters G, Hermann M (2001) Detection of differential gene expression in biofilm-forming versus planktonic populations of *Staphylococcus aureus* using micro-representational-difference analysis. *Applied and Environmental Microbiology* 67(7):2958-2965.
4. van Belkum AV, Verkaik NJ, Vogel CD, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, Verbrugh HA, Wertheim HF (2009) Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *The Journal of Infectious Diseases* 199(12):1820-1826.
5. Bergdoll MS, Chu FS, Borja CR, Huang I, Weiss KF (1967) The staphylococcal enterotoxins. *Japanese Journal of Microbiology* 11(4):358-368.
6. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG, Janssen MJR, De Geus-Oei LF, Wertheim HFL, Kullberg BJ, Oever JT, Oyen WJG, Bleeker-Rovers CP (2017) 18 F-FDG-PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and is associated with reduced mortality. *The Journal of Nuclear Medicine* 58(9):1504-1510.
7. Bhakdi S, Tranum-Jensen J (1991) Alpha-Toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiological Reviews* 55(4):733-751.
8. Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK (2010) The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infectious Diseases* 10:158.
9. Blair JE (1962) What is a *Staphylococcus*? *Bacteriological Reviews* 26(4):375-381.
10. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andremont A (1998) Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *Journal of Clinical Microbiology* 36(1):105-109.
11. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HFL, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box ATA, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC (2010) Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine* 362(1):9-17.

12. Boerlin P, Kuhnert P, Hüssy D, Schaellibaum M (2003) Methods for identification of *Staphylococcus aureus* isolates in cases of bovine mastitis. *Journal of Clinical Microbiology* 41(2):767-771.
13. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM (1990) Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Critical Reviews in Microbiology*. 17(4):251-272.
14. Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A (2005) *Staphylococcus aureus*: staphylokinase. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38(4):504-509.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101(6):1644-1655.
16. Borte M (2013) Akute hämatogene Osteomyelitis und bakterielle Arthritis. *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*. Stand 01/2013. AWMF-Register-Nr. 027/054
17. Boyle MDP (1990) Bacterial immunoglobulin-binding proteins. Vol. 1:17–28. Academic Press, San Diego
18. Brunkhorst FM, Seifert H, Kaasch A, Welte T (2010) Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. *DIVI* 01/2010.
19. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL (2006) Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a case-control study. *Epidemiology and Infection* 134(6):1167-1173.
20. De Carolis E, Vella A, Vaccaro L, Torelli R, Spanu T, Fiori B, Posteraro B, Sanguinetti M (2014) Application of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *The Journal of Infection in Developing Countries* 8(9):1081-1088.
21. Catlin BW, Cunningham LS (1958). Studies of extracellular and intracellular bacterial desoxyribonucleic acids. *Journal of general Microbiology* 19:522-539.
22. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, Sandoe JAT, Burke D, McMahon MJ, Wilcox MH (2005) In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Critical Care Medicine* 33(4):787-791.

23. Chambers HF, Hartmann BJ, Tomasz A (1985) Increased amounts of a novel penicillin-binding protein in a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to nafcillin. *The Journal of Clinical Investigation* 76:325-331.
24. Chauhan S, Jain S, Varma S, Chauhan S (2004) Tropical pyomyositis (myositis tropicans): Current perspective. *Postgraduate Medical Journal* 80(943):267-270.
25. Chi CY, Wong WW, Fung CP, Yu KW, Liu CY (2004) Epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 37(1):16–23
26. Christensson B, Johansson PJ, Oxelius VA (1986) Imbalanced serum IgG subclass pattern in toxic shock syndrome patients: deficiency of specific IgG1 and IgG4 subclass antibodies to toxic shock syndrome toxin 1. *Clinical & Experimental Immunology* 66(2):443-449.
27. Claydon MA, Davey SN, Edwards-Jones V, Gordon DB (1996) The rapid identification of intact microorganisms using mass spectrometry. *Nature Biotechnology* 14(11):1584–1586.
28. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth GJ, Lai R, Ebrahim S (2003) Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technology Assessment* 7(39):1–194.
29. Corrah TW, Enoch DA, Aliyu SH, Lever AM (2010) Bacteraemia and subsequent vertebral osteomyelitis: a retrospective review of 125 patients. *QJM* 104(3): 201-207.
30. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y (2003) Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 36(1):53–9.
31. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284(5418):1318-1322.
32. Cribier B, Prévost G, Couppie P, Finck-Barbançon V, Grosshans E, Piémont Y (1992) *Staphylococcus aureus* leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections? *Dermatology* 185(3):175-180.
33. Cuny C, Werner G, Bräulke C, Klare I, Witte W (2002) Diagnostics of staphylococci with special reference to MRSA. *The Journal of Laboratory Medicine* 26(3/4):165-73.
34. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, Laventure M (1980) Toxic-shock syndrome. *New England Journal of Medicine*, 303(25):1429-1435.

35. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM (2000) Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews* 13(1):16-34.
36. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH (1999) Diagnosis of central venous catheter related sepsis - a critical look inside. *Journal of Clinical Pathology* 52(3):165-172.
37. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, Floret D, Etienne J (2007) Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine Leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26(11):1042-1048.
38. Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD (1988) Nonpurulent response to toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus aureus*. Relationship to toxin-stimulated production of tumor necrosis factor. *The Journal of Immunology* 140(3):949-953.
39. Fätkenheuer G, Preuss M, Salzberger B, Schmeißer N, Cornely OA, Wisplinghoff H, Seifert H (2004) Long-term outcome and quality of care of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 23(3):157–162.
40. Fitzgerald JR, Sturdevant DE, Mackie SM, Gill SR, Musser JM (2001) Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(15):8821-8826.
41. Fitzgerald S, O’Gorman J, Morris-Downes M, Crowley R, Donlon S, Bajwa R, Smyth EG, Fitzpatrick F, Conlon PJ, Humphreys H (2011) A 12-year review of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in hemodialysis patients: more work to be done. *Journal of Hospital Infection* 79(3):218-221.
42. Foster T (1996) Chapter 12. *Staphylococcus* in: Baron, S (ed) *Medical microbiology*, 4th ed. University of Texas, Galveston, Texas.
43. Foster T, Höök M (1998) Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology* 6(12):484-488.
44. Fowler VG, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, Reller LB, Corey GR, Day NPJ, Peacock SJ (2005) Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Infectious Diseases* 40(5):695-703.
45. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, Kong LK, Gottlieb G, Donovan CL, Sexton DJ, Ryan T (1997) Role of echocardiography in evaluation of patients with

Staphylococcus aureus bacteraemia: experience in 103 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 30(4):1072-1078.

46. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ (2003) Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Archives of Internal Medicine* 163(17):2066-2072.

47. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, Gottlieb G, McClelland RS, Corey GR (1998) Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clinical Infectious Diseases* 27(3):478–86.

48. Frantz S, Buerke M, Horstkotte D, Levenson B, Mellert F, Naber CK, Thalhammer F (2016) Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe*, 10(3), :142-148.

49. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F (2005) High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Annals of Emergency Medicine* 45(3):311-320.

50. Freer J, Birkbeck T (1982) Possible conformation of delta-lysin, a membrane-damaging peptide of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Theoretical Biology* 94(3):535-540.

51. Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT (1997) Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark from 1957 to 1990. *Clinical Microbiology and Infection* 3(3):297-305.

52. Fukuta Y, Cunningham CA, Harris PL, Wagener MM, Muder RR (2012) Identifying the risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection among patients colonized with MRSA on admission. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 33(12):1219-1225.

53. Gillespie MT, May JW, Skurray RA (1985) Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *Journal of Medical Microbiology* 19(2):137-147.

54. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piémont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J (2002) Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet* 359(9308):753-759.

55. Girish C, Balakrishnan S (2011) Ceftaroline fosamil: A novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2(3):209-211.
56. Gladstone GP, van Heyningen WE (1957) Staphylococcal leucocidins. *The British Journal of Experimental Pathology* 38(2):123-137.
57. Glennly AT, Stevens MF (1935) *Staphylococcus* toxins and antitoxins. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 40(2):201-210.
58. Gordon R, Lowy F (2008) Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases* 46(S5):350-359.
59. Götz F, Bannerman T, Schleifer K (2006) The genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. *The Prokaryotes* 4:5-75.
60. van Griethuysen A, Bes M, Etienne J, Zbinden R, Kluytmans J (2001) International multi-center evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 39(1):86-89.
61. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J, del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plosnka-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 36(44):3075-3128.
62. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB (2012) Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology Reviews* 25(2):362-386.
63. Hartleib J, Köhler N, Dickinson RB, Chhatwal GS, Sixma JJ, Hartford OM, Foster TJ, Peters G, Kehrel BE, Herrmann M (2000) Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood* 96(6):2149-2156.
64. Hartman BJ, Tomasz A (1984) Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology* 158(2):513-516.
65. Heriot G, Yeoh J, Street A, Ratnam I(2015) Echocardiography has minimal yield and may not be warranted in *Staphylococcus aureus* bacteraemia without clinical risk factors for endocarditis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 34(6):1231–1236.

66. Hewagama S, Spelman T, Einsiedel LJ (2012) *Staphylococcus aureus* bacteraemia at Alice Springs Hospital, Central Australia, 2003-2006. *Internal Medicine Journal* 42(5):505–512.
67. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS (2012) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(5):1267–1270.
68. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H (2009) Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie* 63(10):e1-e68.
69. Holland RD, Wilkes JG, Rafii F, Sutherland JB, Persons CC, Voorhees KJ, Lay JO Jr. (1996) Rapid identification of intact whole bacteria based on spectral patterns using matrix-assisted laser desorption/ionization with time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 10(10):1227–1232.
70. Horan TC, Gaynes RP (2004) Surveillance of nosocomial infections. In Mayhall CG (ed), *Hospital Epidemiology and Infection Control* 3rd ed.:1659–1702. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
71. Huggan PJ, Wells JE, Browne M, Richardson A, Murdoch DR, Chambers ST (2009) Population-based epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in Canterbury, New Zealand. *Internal Medicine Journal* 40(2):117-125.
72. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, Bernier M, Gagnon M, Boucher N, Bergeron MG (2005) Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital surveillance program. *Clinical Infectious Diseases* 40(7):976-981.
73. Ito T, Hiramatsu K, Tomasz A, de Lencastre H, Perreten V, Holden MTG, Coleman DC, Goering R, Giffard PM, Skov RL, Zhang K, Westh H, O'Brien F, Tenover FC, Oliveira DC, Boyle-Vavra S, Laurent F, Kearns AM, Kreiswirth B, Ko KS, Grundmann H, Sollid JE, John JF Jr, Daum R, Soderquist B, Buist G (2012) Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56(10):4997–4999.

74. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K (1999) Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43(6):1449-1458.
75. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al. (1993) *Staphylococcus aureus* meningitis: a review of 104 nationwide, consecutive cases. *Archives of Internal Medicine* 153(16):1902-1908.
76. Jensen AG (2002) Importance of focus identification in the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Hospital Infection* 52(1):29–36.
77. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N (2002) Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Archives of Internal Medicine* 162(1):25-32.
78. Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maolood L, Khatib R (2003) *Staphylococcus aureus* bacteraemia: compliance with standard treatment, long-term outcome and predictors of relapse. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 35(11–12):782–789.
79. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Baño J (2014) *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *Journal of Infection* 68(3):242–251. d
80. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, Brodt H-R, Widmann T, Herrmann M, Meyer C, Welte T, Kern P, Haars U, Reuter S, Hübner I, Strauss R, Sinha B, Brunkhorst FM (2013) Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 41(5):979–985.
81. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, Fluckinger U (2006) Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clinical Microbiology and Infection* 12(4):345–352.
82. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K (2000) A new class of genetic element, *Staphylococcus Cassette Chromosome mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(6):1549-1555.
83. Kato N, Tanaka J, Mori A, Tutumi Y, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Hashino S, Asaka M, Imamura M (2003) The risk of persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of*

Hematology 82(5):310–312.

84. Kim S, Park W, Lee K, Kang C, Kim H, Oh M, Kim E, Choe K (2003) Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clinical Infectious Diseases* 37(6):794–799.

85. Kirby WM (1944). Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant *Staphylococci*. *Science*, 99(2579):452-453.

86. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK (2007) Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*, 298(15):1763-1771.

87. Kloos WE, Musselwhite MS (1975) Distribution and persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species and other aerobic bacteria on human skin. *Applied Microbiology* 30(3):381-395.

88. Kloos WE, Schleifer, KH (1986) *Staphylococcus*. In: PHAS, SM, MES, JGH (eds) *Bergey's Manual of Systematic Biology*. Williams & Wilkins, Baltimore

89. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2012) Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55(10):1244-1310.

90. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2016) Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 59(9):1189-1220.

91. Kozarich JW, Strominger JL (1987) A membrane enzyme from *Staphylococcus aureus* which catalyzes transpeptidase, carboxypeptidase, and penicillinase activities. *The Journal of Biological Chemistry* 253(4):1272-1278.

92. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H (2011) Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay Related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55(4):1598–1605.

93. Larsen M, Harboe Z, Ladelund S, Skov R, Gerstoft J, Pedersen C, Larsen CS, Obel N, Kronborg G, Benfield T (2012) Major but differential decline in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study*. *HIV Medicine* 13(1):45-53.

94. Laupland K, Ross T, Gregson D (2008) *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *The Journal of Infectious Diseases* 198(3):336-343.
95. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W (2012) Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Bundesgesundheitsblatt* 55:1377-1386.
96. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Remy V, Hopkins S, Martinot M, Meyer P, Connel BO, Monteil H, Christmann D, Bergin C (2004) Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Journal of Infection* 48(3):245-252.
97. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine* 29(4):530-538.
98. Licitra G (2013) Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases* 19(9):153.
99. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clinical Infectious Diseases* 52(3):285–292.
100. Lodise TP, McKinnon PS (2005) Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 52(2):113–22.
101. Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, Kassis N, Deblangy C, Andreumont A, Bouvet E (2002) Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *Journal of Hospital Infection* 50(4):276–280
102. Massey RC, Horsburgh MJ, Lina G, Höök M, Recker M (2006) The evolution and maintenance of virulence in *Staphylococcus aureus*: a role for host-to-host transmission? *Nature Reviews Microbiology* 4(12):953-958.
103. Mast Diagnostica Laboratoriumspräparate GmbH. Koagulase Plasma EDTA Selectavial™.
104. McDevitt D, Francois P, Vaudaux P, Foster TJ (1994) Molecular characterization of the clumping factor (fibrinogen receptor) of *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology* 11(2):2137-2248.

105. Mejer N, Westh H, Schønheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, Benfield T (2012) Stable incidence and continued improvement in short term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1995 and 2008. *BMC Infectious Diseases* 12(1):260.
106. Melish ME, Glasgow LA (1970) The staphylococcal scalded-skin syndrome. *New England Journal of Medicine* 282(20):1114-1119.
107. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S (2001) Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteraemia. *Clinical Infectious Diseases* 37(11):1453–1460.
108. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE (2001) Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases* 32(9):1249–1272.
109. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, Tang AW, Phung TO, Spellberg B (2005) Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *New England Journal of Medicine* 352(14):1445-1453.
110. Miller RA (1996) The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273(5271):70–74.
111. Morgan M, Evans-Williams D, Salmon R, Hosein I, Looker DN, Howard A (2000) The population impact of MRSA in a country: the national survey of MRSA in Wales, 1997. *Journal of Hospital Infection* 44:227-239.
112. Morlock BA, Spero L, Johnson AD (1980) Mitogenic activity of staphylococcal exfoliative toxin. *Infection and Immunity*, 30(2):381-384.
113. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, Corey GR (2001) Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Infectious Diseases*, 32(4):647-649.
114. Mylotte JM, Tayara A (2000) *Staphylococcus aureus* bacteraemia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clinical Infectious Diseases* 31(5):1170–1174.
115. Nguyen MH (1999) Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Annals of Internal Medicine* 130(3):221-225.
116. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S (2011)

Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases* 52(9):162-193.

117. Ogston A (1882) *Micrococcus* poisoning. *Journal of Anatomy and Physiology* 17(1):24-58.

118. Osterholm MT, Davis JP, Gibson RW, Helms CM, Mandel JS, Wintermeyer LA, Forfang JC, Rondeau J, Vergeront JM (1982) Tri-state toxic-shock syndrome study. I. epidemiologic findings. *Journal of Infectious Diseases* 145(4):431-440.

119. Otto M (2008) Staphylococcal biofilms. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 322:207-228.

120. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, Sohail MR (2015) Predicting risk of endocarditis using a clinical tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Infectious Diseases* 61(1):18–28.

121. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO, Kaplan SL (2006) Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases* 43(8):953-960.

122. Panton PN, Valentine F (1932) Staphylococcal toxin. *Lancet* 219(5662):506-508.

123. Parsonnet J, Hickman RK, Eardley DD, Pier GB (1985) Induction of human interleukin-1 by toxic-shock-syndrome toxin-1. *Journal of Infectious Diseases* 151(3):514-522.

124. Patel M, Weinheimer JD, Waites KB, Baddley JW (2008) Active surveillance to determine the impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on patients in intensive care units of a veterans affairs medical center. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 29(6):503-509.

125. Personne P, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Brun Y, Etienne J (1997) Comparative performances of six agglutination kits assessed by using typical and atypical strains of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 35(5):1138-1140.

126. Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, Streit JM, Castanheira M, Sader HS (2018) Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram-positive and -negative organisms collected from Europe (2015). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* pii: S0732-8893(17)30416-9

127. Pfaller MA, Herwaldt LA (1988) Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews* 1(3):281-299.

128. Pintado V, Meseguer MA, Fortún J, Navas E, Quereda C, Corral I, Moreno S (2002) Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21(12):864-868.
129. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schønheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Møller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE (2011) Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 12(6):414-420.
130. Rebelo M, Pereira B, Lima J, Decq-Mota J, Vieira JD, Costa JN (2011) Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an internal medicine ward. *International Archives of Medicine* 4(1):33.
131. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP (1997) Update on detection of bacteraemia and fungemia. *Clinical Microbiology Reviews* 10(3):444-465.
132. Roberson JR, Fox LK, Hancock DD, Besser TE (1992) Evaluation of methods for the differentiation of coagulase-positive *staphylococci*. *Journal of Clinical Microbiology* 30(12):3217-3219.
133. Rodriguez-Bano J (2010) Long-term control of endemic hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the impact of targeted active surveillance for MRSA in patients and healthcare workers. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31(8):786-795.
134. Rodney MD (2002) Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases* 8(9):881-890.
135. Rosenbach FJ (1884) Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. Wiesbaden: Verlag von J. F. Bergmann (Publisher)
136. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG (2001) Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clinical Infectious Diseases* 32(3):402-412.
137. Ruscher C (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57(6):695-732.

138. Schaeg M (voraussichtliche Veröffentlichung 2018) Evaluation einer schriftlichen Empfehlung zur spezifischen Diagnostik und Therapie bei Patienten mit nachgewiesener *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie am Universitätsklinikum des Saarlandes, 2012-2015.
139. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A (2011) Diagnostik und Therapie *Staphylococcus aureus* bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(11):953-968. (derzeit in Revision: Stand 01.04.2011; gültig bis 31.03.2016)
140. Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, Jansen B, Kern WV, Mack D, Plum G, Reinert RR, Roos R, Salzberger B, Shah PM, Ullmann U, Weiß M, Welte T, Wisplinghoff H (2007) Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards - Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. Mauch H, Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E (eds).
141. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC (2013) The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and metaanalysis. *The Lancet* 13(1):43-54.
142. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, Anderson RL, Hill DL, Broome CV, Band JD, Fraser DW (1980) Toxic-shock syndrome in menstruating women - association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *New England Journal of Medicine* 303(25):1436-1442.
143. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, Berendt AR, McNally MA (2010) The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *Journal of Infection* 60(5):338-343.
144. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghman MC (2007) Comparison of mortality risk associated with bacteraemia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 28(3):273-279.
145. Siboo IR, Cheung AL, Bayer AS, Sullam PM (2001) Clumping factor A mediates binding of *Staphylococcus aureus* to human platelets. *Infection and Immunity* 69(5):3120-3127.
146. Smith BG, Johnson HM (1975) The effect of staphylococcal enterotoxins on the primary in vitro immune response. *Journal of Immunology* 115(2):575-578.
147. Smith ML, Price SA (1938) *Staphylococcus gamma hemolysin*. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 47:379-393

148. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J (2008) Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 46(2):193-200.
149. Sroka S, Gastmeier P, Meyer E (2010) Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *Journal of Hospital Infection* 74(3):204-211.
150. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B (2002) Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Infectious Diseases* 34(11):1481-1490.
151. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Desbordes L, Mallédant Y (2005) Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 31(5):645-648.
152. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T (1978) Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I *Staphylococci*. *The Lancet* 312(8100):1116-1118.
153. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management. *Clinical Microbiology Reviews* 28(3):603-661.
154. Tseng J, Chen K, Lee M, Huang C, Wen Y, Yen T (2013) Potential usefulness of FDG PET/CT in patients with sepsis of unknown origin. Chen C (ed). *PLoS One* 8(6):e66132.
155. Tuazon CU, Sheagren JN (1974) Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. *Journal of Infectious Diseases* 129(6):725-727.
156. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J (2003) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerging Infectious Diseases* 9(8):978-984.
157. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ, Cuijpers MLH, Adang EM, Wanten GJ, Kullberg BJ, Oyen WJ (2010) 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteraemia. *Journal of Nuclear Medicine* 51(8):1234–40.
158. Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, Braughton KR, Whitney AR, DeLeo FR, Otto M (2004) Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis*

against major components of the humane innate immune system. *Cellular Microbiology* 6(3):269-275.

159. Wang I, Chang Y, Liang C, Chuang F, Chang C, Lin H, Lin C, Yen T, Lin P, Chou C, Huang C, Tsai W, Chen J (2012) Bacteraemia in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Internal Medicine* 51(9):1015-1021.

160. Warda F (2004) Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 47(1):51–61.

161. Washington JA (1975) Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clinical Proceedings* 50(2):91–8

162. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA (1983) The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteraemia and fungemia in adults. I. Laboratory and Epidemiologic Observations. *Reviews of Infectious Diseases* 5(1):35-53.

163. Weis S, Kaasch AJ, Rieg S, Löffler B, Hagel S, Forstner C, Brunkhorst FM, Pletz MW (2015) *Staphylococcus aureus* bacteraemia – a distinct entity. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 140(13):982-989.

164. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Leeuwen WV, van Belkum AV, Verbrugh HA, Nouwen JL (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infectious Diseases* 5(12):751-762.

165. Wertheim HF, Verveer J, Boelens HA, van Belkum AV, Verbrugh HA, Vos MC (2005) Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(4):1465-1467.

166. Whitby M, McLaws ML, Berry G (2001) Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Medical Journal of Australia* 175(5):264-267.

167. Woodin AM (1960) Purification of the two components of leucocidin from *Staphylococcus aureus*. *Biochemical Journal* 75(1):158-165.

168. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E (2014) Meta-analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of infection in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 25(9):2131-2141.

169. Zimakoff J, Pedersen F, Bergen L, Baagø-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, Gahrn Hansen B, Høiby N, Jepsen OB, Joffe P, Kolmos HJ, Klausen M, Kristoffersen K, Ladefoged J, Olesen-Larsen S, Rosdahl VT, Scheibel J, Storm B (1996) *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four hemo- and peritoneal-dialysis centers in Denmark. *Journal of Hospital Infection* 33(4):289-300.

6. Danksagungen

Bei den folgenden Personen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken:

| | |
|------------------------------------|--|
| Professor Dr. med. Barbara Gärtner | Kommissarische Direktorin des Instituts für medizinische Mikrobiologie und Hygiene (IMMH), Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg/Saar |
| PD Dr. med. Dr. phil. Sören Becker | Oberarzt des IMMH, UKS, Homburg/Saar |
| Dr. med. Fabian Berger | Assistenzarzt des IMMH, UKS, Homburg/Saar |
| Cand. med. Mattias Schaeg | Universitätsklinikum Homburg |
| Julia Schneider | Studentin der Fachhochschule Trier, Bereich Kommunikationsdesign |
| Anouk Girtgen | Dipl. Grafikdesignerin |

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern, Rochus und Marita Schneider, und Christoph Kubitschek danken, die mich mit vielen lieben Worten bei der Realisierung meiner Arbeit